



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43751 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 31/4015

A61K 31/403

A61P 3/02 (2009.01)

A61P 25/28 (2009.01)

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

1

(21) u200903946

(22) 22.04.2009

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) МИРОНЕНКО ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА, ПЕННЕР
ВІКТОРІЯ АРКАДІЇВНА(73) МИРОНЕНКО ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА, ПЕННЕР
ВІКТОРІЯ АРКАДІЇВНА(57) 1. Спосіб лікування гострого церебрального
ішемічного інсульту, що включає застосування

2

базисної терапії й ноотропних препаратів, який
відрізняється тим, що як ноотропний препарат
хворим вводять фенотропіл.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що фе-
нотропіл вводять усередину по 100 мг 2 рази на
добу протягом 30 діб поспіль і потім по 100 мг 1
раз на добу ще протягом наступного місяця.3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що
введення фенотропілу починають з шостої доби
від початку розвитку інсульту.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини, а саме до неврології й призначена для ліку-
вання гострих церебральних ішемічних інсультів.

Актуальність предмету корисної моделі пов'я-
зана зі збереженням тенденції до росту церебра-
льних інсультів в Україні, серед яких 80% склада-
ють ішемічні порушення кровообігу. Мозковий
інсульт щороку поразляє біля 175тис. населення
країни, тобто кожні 3 хвилини відбувається новий
випадок інсульту. Останній є основною причиною
інвалідизації населення. Лише 18-20% осіб, які
перенесли цю подію, можуть повернутися до по-
передньої роботи. Інсульт накладає тяжкий тягар
матеріальних витрат як на родину хворого, так і на
суспільство в цілому. В Україні інсульт займає дру-
ге місце серед усіх причин смерті. Смертність від
інсультів серед чоловіків у віці 45-74 років складає
606, а серед жінок - 408 осіб на 100тис. населення.
При цьому саме другий-третій тижні захворювання
характеризуються найбільш високою летальністю.
Усе це визначає необхідність своєчасної й адекват-
ної терапії даної категорії хворих. Незважаючи на
успіхи, що досягнуті в лікуванні порушень мозково-
го кровообігу, темп і якість відновлювальних про-
цесів у багатьох пацієнтів недостатній, частими є
такі ускладнення, як невротичні, депресивні роз-
лади, вегетативна дисфункція, незначні сенсорні й
вестибулярні порушення. Тому розробка раціона-
льних способів терапії гострого церебрального

ішемічного інсульту може вважатися доцільною й
перспективною для клінічної практики.

Відомий спосіб лікування гострого церебраль-
ного ішемічного інсульту, що включає проведення
так званої базисної терапії - введення гіпотензив-
них препаратів, реополіглюкіну, серміону, тиклідіу,
гепарину, церебралізіну, актовегіну. Вона про-
водиться відразу після вступу хворого до стаціонару,
не залежить від характеру гострого церебрального
інсульту й включає заходи, направлені на нормалі-
зацію функції зовнішнього дихання й оксигенації,
підтримку системної гемодинаміки, контроль і ре-
гуляцію гомеостазу, боротьбу з набряком головного
мозку, профілактику й лікування інфекційних
ускладнень. Заходи по профілактиці останніх
включають: дихальні вправи, санацію верхніх ди-
хальних шляхів, фізичні вправи, масаж, повороти
хворого кожні дві години, організацію адекватного
харчування, у деяких випадках застосування ан-
тибактеріальних засобів [Жулев Н.М., Пустозеров
В.Г., Жулев С.Н. Цереброваскулярные заболева-
ния. - СПб, 2002.-С. 181-193].

Недоліком цього способу є відсутність у ньому
й диференційованої терапії, яка б позитивно впли-
вала одночасно на глутамат-ексайтотоксичність,
активацію перекисного окислювання ліпідів у іше-
мізованій мозковій тканині. Стимуляцію синтезу
нейротрансмітерів, роботи антиоксидантних сис-
тем, метаболічних і енергетичних обмінів.

(13) U

(11) 43751

(19) UA

Існує спосіб лікування гострого церебрального ішемічного інсульту, в основі якого лежить комплексна терапія, що включає базисну й диференційовану терапію. Остання застосовується після встановлення характеру інсульту, підтвердженого методами нейровізуалізації. При ішемічному інсульті вона включає: тромболітики, антиагреганти, антикоагулянти, вазоактивні й гіпотензивні препарати, гемодилуцію, крім того ця терапія залежить від патогенетичного підтипу ішемічного інсульту [Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения: Методические указания. - М.: Интермедика, 2002. - 256 с.].

Однак цей спосіб хоча й передбачає покращання перфузії тканин головного мозку та нормалізацію реологічних властивостей крові й мікроциркуляції, у той же час не приділяє належної уваги нейропротекторній терапії, як обов'язковій складовій частині диференційованої терапії. Так, зокрема, одним із ведучих напрямів при лікуванні гострого інсульту є застосування ноотропних препаратів, які поліпшують мозковий кровоток і метаболізм, інтегративну діяльність мозку, пам'ять і когнітивні функції, володіють вазоактивною дією, нейропротективними властивостями й здатністю полегшувати відновлення тканин нервової системи у випадку ушкоджень різного генезу.

Відомий спосіб лікування гострого ішемічного інсульту з використанням у традиційній терапії ноотропного препарату гептапептиду Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro шляхом введення його 4-6% водного розчину інтраназально по 1-4 краплі в кожний прохід 1-4 рази на добу, що сприяє прискоренню регресу загальноомозкових та очагових, особливо рухових порушень [Патент РФ № 2124365. - Способ лечения ишемического инсульта. - 1998].

Але цей препарат, на жаль, виводить з організму залізо, яке в пацієнтів з інсультом і так у дефіциті. Хелати ж заліза володіють нейропротекторними властивостями, при ішемії мозку зв'язують вільні радикали, зменшують розміри інфаркту мозку. До того ж, як і більшість інших пептидів він не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і найбільш значний ефект від його використання відмічається в перші 6 годин з початку захворювання, тобто в найгостріший, а не гострий період ішемічного інсульту мозку. Нарешті, не можна не враховувати велику вартість препарату й неможливість його застосування в дітей віком до 6 років.

Існує спосіб лікування гострого церебрального ішемічного інсульту, що полягає в проведенні хворим комплексної медикаментозної терапії, направленої на корекцію порушень загальної й церебральної гемодинаміки, гемореології й при необхідності - на корекцію порушень гомеостазу, боротьбу з набряком мозку, і додатковому призначенні їм ноотропного похідного γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) - луцетаму (пірацетаму) - перорально по 1200мг двічі на день протягом трьох місяців [Мищенко Т.С., Адаменко Р.Я., Лебедев Д.С. Профилактика и лечение инсульта, постинсультных депрессий в остром и раннем восстановительном периодах // Здоров'я України. - 2006. - № 23/1 (додатковий). -С.46-47].

Цей спосіб є найбільш ефективним з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що використання цього препарату має переваги перед базисною терапією лише в обмеженого контингенту хворих з найбільш благоприємними варіантами півкульного ураження, особливо при поверхневій корковій локалізації вогнища ішемії у випадках відсутності порушень свідомості, оболонкових симптомів і вегетотрофічних розладів. Однак при використанні даного способу навіть при середньотяжких інсультах на 5-6 добу захворювання в більшості випадків відмічаються нейрофізіологічні ознаки сформованого вогнищевих дефекту, які пояснюють той факт, що тільки в 36,6% хворих у кінці гострого періоду інсульту спостерігається гарне відновлення порушених функцій, причому в 88,6% із них відмічається помірний вогнищевий дефект. Застосування ж пірацетаму в гострому періоді тяжких ішемічних інсультів будь-якої локалізації, що супроводжуються вираженою загальноомозковою симптоматикою, ознаками набряку мозку, глибокими вогнищевими симптомами, виявляється не тільки малоефективним, але й шкідливим: приводило до відставання темпів відновлювальної динаміки, зростанню функціональної дезінтеграції мозку, формуванню стійкого вогнищевих дефекту. У пірацетамі незначно виражена антигіпоксична дія. Він чинить нестійку вегетостабілізуючу дію й незначний анксиолітичний ефект, підвищує стійкість лише до окремих екстремальних факторів, не володіє антиастенічним, психостимулюючим, антидепресивним, протисудомним, антиагресивним, анальгетичним і анорексигенним ефектами, не підвищує фізичну працездатність, не володіє антиоксидантною дією, фармакологічна дія виявляється лише через годину. При його використанні мають місце побічні дії - загострення коронарної недостатності й виникнення диспетичних явищ. Ефект цього препарату настає тільки після курсу лікування протягом 2-6 місяців, при досить значній добовій дозі (1,2-12г). При цьому елімінується він досить швидко - його $T_{1/2}$ складає всього 1,8 години. Нарешті, як показали наші дослідження, цей засіб не чинить суттєвого впливу на усунення нейрофізіологічних і біохімічних порушень у гострому періоді церебрального ішемічного інсульту.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу-прототипу лікування гострого церебрального ішемічного інсульту, скорочення терміну досягнення ремісії й попередження подальшого прогресування патологічного процесу.

Указана задача досягається шляхом використання порівняно нового для фармакологічного ринку України ноотропного перепарату фенотропила.

Фенотропил (N-карбамоїл-метил-4-феніл-2-піроллідон), як і пірацетам, є похідним піроллідону, тобто його основу складає замкнута в цикл ГАМК, яка є важливим гальмовим медіатором і регулятором дії інших медіаторів. Як і більшість інших ноотропів, фенотропил близький за хімічною будовою до ендогенних медіаторів. На відміну від пірацетаму у фенотропила є фенільний радикал, що ви-

значає суттєву різницю в спектрах фармакологічної активності цих препаратів. Зокрема, фармакологічний спектр фенотропили представлений ноотропною, анксиолітичною, антиоксидантною й антитоксичною дією, без послідуєчого виснаження когнітивних функцій, астенізації, а також без синдрому відміни. Фенотропил чинить і додатковий психостимулюючий та протисудомний ефекти.

Фенотропил є ноотропним препаратом нового покоління, який відрізняється від пірацетаму більш високою активністю. Він швидко всмоктується, легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Максимальна концентрація в крові досягається вже через годину після прийому фенотропили, тоді як у пірацетаму - через дві години. Фенотропил володіє більш вираженою антигіпоксичною дією, ніж пірацетам. Перевагою фенотропили є також підвищення стійкості організму до різних екстремальних дій, фізичного й емоціонального стресу, інтоксикацій. Існує достатній досвід використання фенотропили в неврологічній практиці; його з успіхом призначали пацієнтам з хронічною ішемією мозку, парціальними епілептичними нападами, дисциркуляторною енцефалопатією III стадії, наслідками черепно-мозкової травми. Фенотропил однаково ефективний для первинної й вторинної нейропротекції. Він має суттєві переваги перед пірацетамом як по дозам, так і по якості антиамnestичного ефекту; антиамnestична дія фенотропили сильніша, порогова доза нижче, а діапазон ефективних доз ширше, ніж у пірацетаму. Оптимальним вважається призначення фенотропили в дозі 100мг на добу протягом місяця. Елімінується фенотропил повільніше пірацетаму - його $T_{1/2}$ складає 3-5 годин.

Наша пропозиція щодо включення фенотропили до комплексу лікування гострого церебрального ішемічного інсульту базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах, а потім підтвердженій в клініці закономірності, яка полягає в тому, що використання вказаного засобу позитивно впливає на стан нейрофізіологічних і біохімічних процесів, що в клінічному плані обумовлює регрес вихідних суб'єктивних симптомів, суттєве покращання стану хворих, зменшення в них ступеня парезу в нижніх кінцівках, вираженості чутливих і координаторних розладів. Раніше фенотропил при лікуванні гострого церебрального ішемічного інсульту не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворому з діагностованим ішемічним інсультом мозку вже з 6-ї доби захворювання крім базисної терапії призначають фенотропил усередину по 100мг 2 рази на добу (у 9 і 16 годин) протягом місяця й по 100мг на добу протягом наступного місяця.

Вищевказані дози й курс введення фенотропили були підібрані нами досвідним шляхом, зокрема на підставі клінічних і лабораторних досліджень. Саме при такій кратності введення фенотропили забезпечується максимальний ефект у плані покращання всіх показників когнітивної діяльності, підвищення мнестичних функцій, концентрації уваги, фіксації в пам'яті отриманої інфо-

рмації й інш. Тому вказана схема введення фенотропили також є надбанням інтелектуальної праці й повинна входити до предмету корисної моделі. Отже новими є як факт застосування фенотропили саме в початковій частині гострого періоду церебрального ішемічного інсульту, так і вищевказані доза й курс його введення при цьому.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих - основна (30 осіб; 20 чоловіків і 10 жінок) і група зіставлення (30 осіб; 18 чоловіків і 12 жінок) у віці 50-68 років у гострому періоді інсульту мозку при легкому й середньому ступені тяжкості неврологічного дефіциту. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю хворих, тяжкістю перебігу інсульту мозку й вираженістю електрофізіологічних і біохімічних порушень.

Хворих госпіталізували в перші 5 днів після виникнення інсульту. Діагноз "ішемічний інсульт" встановлювали за даними неврологічного та нейровізуалізаційного (комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії головного мозку) обстеження. Ступінь порушення неврологічних функцій, оцінку динаміки ступеня тяжкості, загального клінічного враження й когнітивних функцій визначали за шкалами Глазго, Mini Mental State Examination (MMSE), Global Clinical Impression (GCI) і батареєю лобової дисфункції (Frontal Assessment Battery - FAB). Для досягнення встановленої мети корисної моделі в дослідженні крім клініко-неврологічних були використані також нейрофізіологічні й біохімічні методи. Дослідження внутрішньомозкової гемодинаміки проводили за допомогою транскраніальної доплерографії (ТКД) на апараті "Сономед-325М" (Росія) з оцінкою лінійної й хвилинної швидкості кровотоку (ЛШК, МШК). Серед біохімічних методів оцінювали показники ліпідного обміну (загальний холестерин, триглицериди, α -, β - й пре- β -ліпопротеїди і їх співвідношення з загальним холестерином) і реологічні показники (гематокрит, фібриноген, фібринолітична активність, протромбіновий індекс, агрегаційні властивості тромбоцитів). Указаний обсяг дослідження проводили у хворих в перші 5 днів після виникнення інсульту до початку лікування, на 10-й день захворювання й при їх виписці зі стаціонару (на 30 добу).

Хворі основної групи отримували лікування згідно до заявленого способу, тобто базисну терапію (вазоактивні, антигіпертензивні препарати, нейрометаболіти, кардіопротектори, статини, дезагреганти) і фенотропил, а хворі групи зіставлення - згідно до відомого способу-прототипу (базисну терапію й пірацетам). При цьому прийом препаратів починався в стаціонарі й продовжувався амбулаторно.

При клінічному обстеженні було встановлено, що до початку лікування у хворих обох груп були однотипові скарги й виявлена клінічна симптоматика. Так, обстежені хворі основної групи й групи зіставлення скаржилися на запаморочення, частіше системного характеру, невпевненість ходи, порушення формули сну, зниження працездатності, погіршення пам'яті й уваги, особливо на поточні події.

Клінічне обстеження в динаміці лікування дозволило встановити, що у хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, мало місце прискорення ліквідації патологічної як загальноомозкової, так і вогнищевої неврологічної симптоматики й досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання.

Так, з перших днів застосування обох ноотропів у хворих обох груп відмічалось зменшення суб'єктивних ознак захворювання, однак воно, як правило, було більш вираженим у пацієнтів основної групи, а саме:

- зменшення скарг на головний біль (особливо лобово-височної локалізації - 69,0% і 48% в основній групі й групі зіставлення відповідно);
- поява почуття "ясної голови" (79% і 61%);
- покращання координації рухів (80% і 79%);
- зниження проявів вестибулярних розладів (77% і 74%);
- покращання сну (61% і 57%).

При застосуванні фенотропили було виявлено активуючу дію з нормалізацією вегетативної регуляції, підвищенням стійкості до інтенсивних фізичних навантажень та емоціонального напруження, успішності виконання інтелектуальних задач з реєструємим підвищенням рівня уваги, оперативної пам'яті, темпових і швидкісних характеристик інтелектуальної діяльності; відмічено помірне зниження потреби в їжі й сні, а також одиничні епізоди тривожності, компенсуємої в діяльності.

На 10-й день лікування у хворих обох груп відмічалися вірогідні ($p < 0,05$) покращання за двома розділами шкали MMSE: "сприйняття" і "пам'ять", а в основній групі - додатково за розділом "концентрація уваги й лічба". До закінчення курсу лікування когнітивні функції за цією шкалою вірогідно покращились у пацієнтів обох груп, однак динаміка у відсотковому співвідношенні в основній групі була більш вираженою, ніж у групі зіставлення (+20,2% й 15,3% відповідно).

Крім того, слід відмітити, що на тлі прийому фенотропили й пірацетаму, починаючи з 10-14 дня відмічалось підвищення мнестичних функцій, концентрації уваги, фіксації в пам'яті отриманої інформації, вираженість якої прогресувала в міру того, як тривав прийом препаратів. В обстежених основної групи статистичне значущим ($p < 0,05$) було зростання когнітивного потенціалу. Так, покращання пам'яті зросло на 2,0 бала (+1,7 бала в групі зіставлення) і концентрації уваги - на 3,8 бала (+3,0 бала в групі зіставлення).

При оцінці когнітивних функцій за батареєю лобової дисфункції нами були отримані результати, що свідчать також про сприятливий вплив ноотропів на інтелектуальні здібності постраждалих. При цьому статистичне значущими були результати в пацієнтів основної групи. Вираженість лобової дисфункції нівелірувала у великому обсязі (-18 балів) у порівнянні з групою зіставлення (-14 балів).

Аналіз змін ЕЕГ показав, що після використання фенотропили у хворих посилювалася регулярність і вираженість альфа-ритму (у 79% випадків в основній групі й в 1,0% - у групі зіставлення), у деяких пацієнтів відмічалася нормалізація реактивних показників ЕЕГ, внаслідок чого гіпервентиляція не визивала суттєвих змін біоелектричної активності головного мозку.

У порівнянні з пірацетамом, фенотропил у середній та максимальній дозах визивав посилення потужності середньочастотного ритму в полосі 8,8-10,6Гц, тобто був очевидний його стимулюючий, коригуючий ефект на біоелектричну активність мозку. Ці зміни клінічно виражались у покращанні всіх показників когнітивної діяльності, найбільша ефективність спостерігалась у хворих з ЕЕГ-ознаками вираженого органічного ураження мозку.

Динаміка неврологічних розладів під впливом лікування в пацієнтів з мозковими інсультами представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив заявленого й відомого способів лікування церебрального ішемічного інсульту на його неврологічні прояви

Синдроми	Симптоми	Кількість хворих основної групи		Кількість хворих групи зіставлення	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Цефалгічний	Внаслідок венозно-лікворної дистензії, головні болі напруження, мігренозні, вертеброгенна краніо-цервікалія	28	12	27	19
Рухові розлади	Кірковий легкий, помірний, тяжкий геміпарез, апраксія ходи, периферичний	13	8	16	11
Сенсорні розлади	Поздовжній, кірковий, плямисто-мозаїчний	17	9	19	12
Вестибулярний	Периферичного і центрального рівнів	24	4	21	9
Епілептичний	Судомні форми, безсу домні	9	6	2	1
Вегетативної дистонії	Перманентні і пароксизмальні розлади	26	5	28	10
Порушення мови	Кіркові, екстрапірамідні, стовбурні, функціональні	4	1	6	4
Екстрапірамідний	Паркінсонічний, гіперкінетичний	3	2	4	3
Психоорганічний	Астенічний, експлозивний, церебрастенічний типи	20	9	21	16
Церебрастенічний	Помірний, виражений	25	5	28	10
Сфінктерні розлади	Імперативні позиви	1	1	-	-
Остеохондроз	Шийний, грудний, поперековий рівень	19	17	16	13
Порушення функції черепних нервів	Зоровий, очоруховий, лицевий (центр.тип), кохлеарний, під'язиковий (центр. тип)	27	14	20	12

Дані, приведені в таблиці, свідчать про доцільність прийому ноотропів у гострому періоді мозкових інсультів і велику перспективність у прийомі саме фенотропилу.

Таким чином, отримані дані свідчать, що призначення хворим основної групи фенотропилу згідно із заявленим способом лікування сприяє прискоренню ліквідації клінічних симптомів. Це свідчить про ефективність заявленого способу й перспективність його використання в клінічній

практиці. Спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню досягнення клінічної ремісії в середньому на $2,3 \pm 0,1$ доби.

Було вивчено також вплив заявленого способу лікування церебрального ішемічного інсульту на динаміку деяких показників мозкового кровотоку, а саме лінійну й хвилинну швидкість його в передній, середній та задній мозкових артеріях, а також у хребетній артерії (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого й відомого способів лікування
церебрального ішемічного інсульту на показники мозкового кровотоку

Показники	Основна група (n=30)		Група зіставлення (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Передня мозкова артерія ЛШК (см/с) МШК (см/с)	$54,8 \pm 2,2$ $76,9 \pm 2,6$	$64,6 \pm 1,9$ $89,4 \pm 2,9$	$55,9 \pm 2,0$ $78,3 \pm 2,4$	$60,3 \pm 2,5$ $85,1 \pm 2,4$
Середня мозкова артерія ЛШК (см/с) МШК (см/с)	$64,0 \pm 3,0$ $63,9 \pm 2,0$	$75,8 \pm 2,0$ $71,3 \pm 2,8$	$61,9 \pm 3,3$ $62,7 \pm 2,4$	$74,1 \pm 2,9$ $73,5 \pm 2,2$
Задня мозкова артерія ЛШК (см/с) МШК (см/с)	$44,5 \pm 2,5$ $42,8 \pm 3,0$	$55,1 \pm 2,2$ $49,8 \pm 2,3$	$45,3 \pm 3,0$ $41,0 \pm 3,1$	$52,0 \pm 2,0$ $47,2 \pm 2,8$
Хребетна артерія ЛШК (см/с) МШК (см/с)	$41,7 \pm 1,6$ $57,3 \pm 2,2$	$61,0 \pm 2,4$ $65,6 \pm 2,9$	$45,6 \pm 1,9$ $59,1 \pm 2,0$	$62,3 \pm 2,2$ $70,1 \pm 1,9$

Примітка: у таблицях 2-4 - вірогідність відмінностей показників до й після лікування $P < 0,05$.

До початку проведення лікування в обстежених хворих обох груп відмічалася зниження швидкості мозкового кровотоку в ураженому судинному басейні, його асиметрія на 37% і більше, нерівномірне ураження судинного русла. При цьому, вірогідно значущих міжгрупових відмінностей виявлено не було.

Після завершення лікування у хворих основної групи, яка отримувала фенотропил згідно до заявленого способу, відмічена чітка позитивна динаміка вивчених показників, а саме - збільшення сума-

рної лінійної швидкості кровотоку в каротидному й вертебро-базиллярному басейнах на 22% ($p < 0,05$). У групі зіставлення, що отримувала лікування згідно існуючого способу-прототипу, позитивна динаміка вивчених показників була суттєво меншою. Тому в цій групі хворих ще зберігалися виявлені до лікування зсуви.

Крім того, було вивчено також вплив заявленого способу лікування церебрального ішемічного інсульту на динаміку деяких біохімічних показників (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив заявленого й відомого способів лікування
церебрального ішемічного інсульту на показники гемоцитограми

Показники	Основна група (n=30)		Група зіставлення (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Фібриноген (г/л)	$2,806 \pm 0,09$	$2,794 \pm 0,08$	$2,820 \pm 0,08$	$2,631 \pm 0,07$
Протромбіновий індекс (%)	$90,8 \pm 0,9$	$88,2 \pm 0,7$	$95,3 \pm 1,0$	$86,7 \pm 0,9$
Гематокрит (%)	$40,8 \pm 0,8$	$39,6 \pm 0,8$	$41,3 \pm 0,9$	$39,9 \pm 0,7$
Фібринолітична активність (хв)	$219,4 \pm 7,3$	$238,7 \pm 8,1$	$224 \pm 7,0$	$239 \pm 8,0$
Індекс агрегації тромбоцитів (%)	$52,05 \pm 2,4$	$30,9 \pm 1,3^*$	$55,06 \pm 2,5$	$31,7 \pm 1,1^*$
Швидкість агрегації за 1 хв (%)	$18,3 \pm 1,3$	$5,8 \pm 0,4^*$	$19,0 \pm 1,2$	$6,0 \pm 0,5^*$
Рівень максимальної агрегації	$64,1 \pm 2,3$	$18,4 \pm 1,4^*$	$66,7 \pm 2,2$	$18,0 \pm 1,2^*$
Латентний період (с)	$2,1 \pm 0,2$	$29,1 \pm 1,2^*$	$2,4 \pm 0,1$	$31,0 \pm 1,4^*$

Примітка: * - статистичне ймовірно відносно нормальних показників при $p < 0,05$

До початку проведення лікування реологічний стан крові в пацієнтів обох груп характеризувався тенденцією до гіперагрегації, що проявлялося рівномірним підвищенням протромбінового індексу

до 90,8%, гематокриту до 40,8%, індексу агрегації тромбоцитів до 52,0%, вираженим зростанням швидкості агрегації більше, ніж у 3 рази, рівня максимальної агрегації в 3 рази й сповільненням ла-

тентного періоду агрегації тромбоцитів майже в 10 разів. Від нормальних показників гемоцитограми досліджувані показники відхилялися в межах 15-30%, у той час як показники коагуляційної системи крові не виходили за межі норми.

Після проведеного лікування обстежених обох груп намітилася тенденція до покращання реологічних характеристик крові, більш виражена у хворих основної групи. Саме в них зсуви в бік норми таких показників, як індекс агрегації тромбоцитів, швидкість агрегації за 1хв, рівень максимальної

агрегації й латентний період, виявилися вірогідними.

До початку проведення лікування в обстежених хворих обох груп також мало місце підвищення загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької й дуже низької щільності в сироватці крові. Напевне, у формуванні інсульту мозку в наших пацієнтів приймала участь не тільки гемо-реологічна дисфункція, але дисліпопротеїнемія (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив заявленого й відомого способів лікування
церебрального ішемічного інсульту на показники ліпідного обміну

Показники	Основна група (n=30)		Група зіставлення (n=30)	
	До лікування	після лікування	До лікування	після лікування
Загальний холестерин (ммоль/л)	5,678±0,23	4,138±0,19	5,541±0,22	4,912±0,17
Тригліцериди (ммоль/л)	2,879±0,06	1,665±0,05	2,713±0,015	2,0±0,05
Фосфоліпіди (ммоль/л)	2,647±0,10	2,595±0,08	2,824±0,13	2,619±0,09
β-ліпопротеїди (од)	59,629±2,36	47,839±1,89*	60,714±2,21*	45,818±1,76*
Пре-β-ліпопротеїди (мг/л)	43,359±1,05	29,451±0,89*	39,241±1,02*	28,369±0,87*
Заг. холестерин/тригліцериди	3,094±0,15	3,171±0,17	3,129±0,17	3,114±0,18
Заг. холестерин/фосфоліпіди	2,300±0,16	2,130±0,15	2,500±0,15	2,119±0,12

Примітка: * - статистично ймовірно відносно нормальних показників при $p < 0,05$

Після завершення лікування ноотропами стан ліпідного обміну у хворих обох груп у цілому покращився, однак більш задовільним він виявлявся в пацієнтів основної групи, що отримували фенотропил.

Виходячи з отриманих даних можна зробити висновок, що ключовим моментом у механізмі дії препарату фенотропил є не тільки здатність покращання регуляції церебральної гемодинаміки, зменшення церебрального вогнищевого й когнітивного дефіциту, але й досить виражений вегетотропний ефект, який виявляється підвищенням регуляції ліпідного метаболізму й реологічної характеристики крові.

Таким чином, використання заявленого способу лікування церебрального ішемічного інсульту патогенетичне обґрунтоване, оскільки позитивно впливає на нейрофізіологічні й біохімічні показники.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року було встановлено, що в основній групі (яка отримувала лікування згідно до заявленого способу) за цей період вірогідно зменшувалася вираженість неврологічного дефіциту.

Отже отримані дані свідчать, що у хворих основної групи (яка проводила лікування згідно до заявленого способу) зменшуються суб'єктивні ознаки захворювання, церебральний вогнищевий та когнітивний дефіцити, покращується регуляція церебральної гемодинаміки, нормалізуються реологічна характеристика крові й ліпідний метаболізм. Спосіб корисний, не має небажаних або побічних ефектів, фенотропил є в достатній кількості в аптечній мережі України. Умовний економічний

ефект від використання заявленого способу склав біля 215грн на 1 хворого.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий Б., 63 роки (історія хвороби № 21097), перебував в неврологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) з 19.07.08 по 11.08.08 року з діагнозом: Ішемічний інсульт (атеротромботичний) субкортикальний у лівій півкулі з неглибоким правостороннім геміпарезом, моторною афазією, елементами сенсорної афазії на тлі гіпертонічної хвороби II ст. Ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, ФК III. Церебральний атеросклероз, атеросклероз аорти, коронарних судин. Н II "А".

Неврологічний статус. Стан хворого Б. тяжкий. Контакт з хворим порушений. Свідомість ясна. Моторна афазія. Менінгеальні симптоми відсутні. Асиметрія носогубних складок, за рахунок сглажуваності правої. Правосторонній геміпарез, більше виражений в руці. Визивається симптом Бабінського праворуч. При вступі до стаціонару стан був оцінений: за шкалою ком Глазго - 7 балів, що відповідало тяжкому перебігу інсульту.

Соматичний статус. Частота дихання - 18 за хв. У легенях при аускультатії - везикулярне дихання. Тони ритмічні, приглушені, ЧСС - 80 за хв. АТ - 210/120мм рт. ст. На МРТ головного мозку виявлені ішемічні вогнища лобово-тім'яної йтім'яно-потиличної ділянок лівої півкулі.

Проводили дослідження коагулограми: фібриноген - 2,8г/л, ПТІ - 90,5%, гематокрит 40,5 ОД, фібринолітична активність - 226,1; індекс агрегації тромбоцитів 52,01%, швидкість агрегації за 1 хв.

18,3%, рівень максимальної агрегації - 64,8, латентний період -2,1 с; показників ліпідного обміну: загальний холестерин - 5,67ммоль/л, тригліцериди - 2,88ммоль/л, фосфоліпіди - 2,65ммоль/л, β -ліпопротеїди - 60,5од, пре- β -ліпопротеїди - 44,45мг/л, заг. холестерин/тригліцериди - 3,09, заг. холестерин/фосфоліпіди -2,45.

Проводили вивчення показників мозкового кровотоку: лінійної та хвилинної швидости в передній, середній та задній мозкових артеріях, а також у хребцевій артерії: передня мозкова артерія (ПМА)- ЛШК - 56,5см/с, МШК - 75,92см/с, середня мозкова артерія (СМА) - ЛШК - 65,5см/с, МШК - 64,9см/с, задня мозкова артерія (ЗМА) - ЛШК - 45,5см/с, МШК - 43,9см/с, хребцева артерія (ХА)- ЛШК - 42,5см/с, МШК - 58,2см/с.

Хворому Б. проводилася комплексна консервативна терапія згідно із заявленим способом, а саме: нейропротектори (фенотропил усередину по 200мг на добу, протягом місяця, актовегін, мексідол, глютамінова кислота, серно кисла магнезія), гіпотензивна терапія (еналоприл, атенолол, веро-паміл, кордафен, едніт), дезагреганти (аспірин, трентал), антикоагулянти (гепарин), вазоактивні препарати (еуфілін, кавінтон), гемоділюція (реополіглюкін), антибактеріальна терапія, ЛФК, масаж.

На тлі терапії на 2-3 добу відновилися рухи в кінцівках, до кінця 1-го тижня - мовні функції. Інфекційних ускладнень не відмічалось. Покращилися показники аналізів крові: фібриноген - 2,71г/л, ПТІ - 88,1%, гематокрит - 39,62ОД, фібринолітична активність - 239,1, індекс агрегації тромбоцитів - 31,01%, швидкість агрегації за 1хв. - 5,84%, рівень максимальної агрегації 19,8, латентний період - 29,2с; показники ліпідного обміну: загальний холестерин - 4,23ммоль/л, тригліцериди - 1,66ммоль/л, фосфоліпіди - 2,6ммоль/л, β -ліпопротеїди 48,5од, пре- β -ліпопротеїди - 29,45мг/л, заг. холестерин/тригліцериди - 3,27, заг. холестерин/фосфоліпіди - 2,23

На ЕЕГ до кінця 2-го тижня - правильне розподілення ритму, зменшення відсотка повільної активності. Показники мозкового кровотоку змінилися таким чином: ПМА- ЛШК - 65,5см/с, МШК - 90,2см/с, СМА - ЛШК - 76,5см/с, МШК - 72,9см/с, ЗМА - ЛШК - 56,5см/с, МШК - 50,9см/с, хребцева артерія (ХА)-ЛШК - 62,5см/с, МШК - 66,6см/с.

При виписці стан хворого Б. задовільний: залишилися моторна дисфазія та елементи сенсорної, правосторонній легкий геміпарез, більше виражений в руці. Ступінь інвалідизації за Ренкіном 2.

Приклад 2.

Хвора П., 52 роки (історія хвороби № 29489), перебувала на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні ЛОКЛ з 30.01.09 по 19.02.09 року з діагнозом: Інфаркт лобово-тім'яної ділянки, атеротромботичний на тлі церебрального ангіоатеросклерозу III ст., ранній відновлювальний період, помірно виражений правобічний геміпарез.

Неврологічний статус. Стан хворої середнього ступеня тяжкості. Контакт з хворою збережений. Свідомість ясна. Скарги на слабкість, неслухняність, оніміння правої руки, слабкість у ній, оніміння, "повзання мурашок" на правому стегні, нечит-

кість мови, при нахилі вперед темніє в очах, підвищення АТ до 220/120мм рт. ст., болі в правій надлопатковій ділянці. Емоційно лабільна, очні щілини й зіниці $D=C$, рухи очних яблук у повному обсязі, слабкість конвергенції, легка дизартрія, сила м'язів у правій кисті 3 бала, тонус м'язів підвищений в правій руці за спастичним типом, сухожилкові рефлекси D більше C , праворуч підвищені, у позі Ромберга хиткість, ПНП виконує з промахуванням праворуч, гіпалгезія на правому передпліччі. При вступі до стаціонару стан оцінюється: за шкалою ком Глазго - 12 балів, що відповідало середній тяжкості перебігу інсульту.

Соматичний статус. Частота дихання - 18 за хв. У легенях везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, приглушені, ЧСС - 58 за хв. АТ - 150/100мм рт. ст. Пульс - 68 ударів за хв., симетричний, задовільних властивостей. Проводили дослідження коагулограми: фібриноген - 2,9г/л, ПТІ - 91,5, гематокрит 41,6, фібринолітична активність - 219,4, індекс агрегації тромбоцитів 54,05%, швидкість агрегації за 1хв. - 19,3%, рівень максимальної агрегації - 66,3, латентний період -2,12с; показники ліпідного обміну: загальний холестерин - 5,87ммоль/л, тригліцериди - 2,9ммоль/л, фосфоліпіди - 2,71ммоль/л, β -ліпопротеїди - 61,5 од, пре- β -ліпопротеїди - 44,35мг/л, заг. холестерин/тригліцериди - 3,14, заг. холестерин/фосфоліпіди - 2,46.

Проводили вивчення показників мозкового кровотоку: лінійної та хвилинної швидости в передній, середній та задній мозкових артеріях, а також у хребцевій артерії: ПМА: ЛШК - 54,8см/с, МШК - 74,02см/с, СМА: ЛШК - 61,5см/с, МШК - 61,9 см/с, ЗМА: ЛШК - 42,5см/с, МШК - 40,9см/с, ХА: ЛШК - 40,5см/с, МШК - 55,2см/с.

ЕХО-ЕС 03.02.09 - незначні Ехо-сигнали ліворуч. ЕЕГ - 3.02.09 - помірні дифузні порушення біоелектричної активності головного мозку у вигляді низькоамплітудної десинхронної активності з надлишком швидких ритмів. Реакції активації в'ялі. Переконливої бічності, епі-активності не виявлено. Значна дисфункція регулюючих впливів нижньостовбурного рівня. ЕКГ 02.02.09 - ритм синусовий 78 ударів за хв. Дифузні зміни міокарда. РЕГ 02.02.09 - пульсове кровонаповнення нерізно знижено ліворуч, нерізно підвищення тону судин малого калібру, утруднення венозного відтікання.

КТ головного мозку 15.01.09 - у білій речовині тім'яної частки виявляється вогнище зниженої щільності 6,2х6,0х9,3мм з нерівними контурами. Шлуночки мозку: IV - 12,3, III - 6,6, бокові справа - 7,8, зліва - 8,4мм - ознаки лакунарного інфаркту в тім'яній частці лівої гемісфери, енцефалопатія II ст.

Хворій П. було призначено лікування згідно із заявленим способом, а саме нейропротектори (фенотропил усередину по 200 мг на добу протягом місяця, сульфат магнію), гіпотензивна терапія (діронтон, індапен), полокард, адаптол, ЛФК, масаж.

На тлі терапії на 2-3 добу збільшилася сила в кінцівках, оніміння в них зникло, покращилася мова. Змінилися показники коагулограми: фібриноген - 2,7г/л, ПТІ -87,5%, гематокрит - 39,6 ОД, фібри-

нолітична активність - 240,4, індекс агрегації тромбоцитів - 31,2%, швидкість агрегації за 1хв. - 5,8%, рівень максимальної агрегації - 19,3, латентний період -29,2с; показники ліпідного обміну: загальний холестерин - 4,2ммоль/л, тригліцериди - 1,68ммоль/л, фосфоліпіди - 2,6ммоль/л, β -ліпопротеїди - 48,5 од, пре- β -ліпопротеїди - 29,6мг/л, заг. холестерин/тригліцериди - 3,1, заг. холестерин/фосфоліпіди - 2,1.

Змінилися показники мозкового кровотоку: лінійної та хвилинної швидкості в передній, середній та задній мозкових артеріях, а також у хребцевій артерії: ПМА: ЛШК - 62,8см/с, МШК - 87,02см/с, СМА: ЛШК - 73,5см/с, МШК - 79,9см/с, ЗМА: ЛШК - 53,5см/с, МШК - 47,9см/с, ХА: ЛШК - 59,5см/с, МШК - 63,2 см/с.

На ЕЕГ до кінця другого тижня правильне розподілення ритму, зменшення відсотка повільної активності. Інфекційних ускладнень у процесі лікування не відмічалось. При виписці стан хворої П. задовільний. Помірний лівобічний геміпарез. Ступінь інвалідизації за Ренкіном 3.

Приведені клінічні спостереження переконливо свідчать про те, що включення фенотропилу в дозі 200мг на добу в складі комплексної терапії інсультів мозку, починаючи з гострого періоду (кі-

нець першого тижня захворювання), протягом першого місяця й продовження його прийому в дозі 100мг на добу протягом наступного місяця патогенетичне обґрунтовано й супроводжується вираженим клінічним ефектом. При цьому побічні реакції у вигляді виникнення збудження та порушення сну (трудність засинання) були відмічені лише в одного хворого (3,3%) основної групи, у той час як у групі зіставлення це мало місце в трьох випадках (10%).

Спосіб дозволяє досягти зниження частоти вегето-трофічних ускладнень мозкового інсульту, пневмоній, проліжнів, суттєвого покращення нейрофізіологічних і біохімічних показників, відновлення неврологічних функцій.

Отже, проведення лікування хворих у гострому періоді церебрального ішемічного інсульту відповідно до заявленого способу має суттєві переваги відносно способу-прототипу, має місце скорочення терміну досягнення ремісії й попередження подальшого прогресування патологічного процесу. Заявлений спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків, доступний для хворих і тому може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.