

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ОГРАНИЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА У НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

С.В.Астраков

Городская клиническая больница № 34, Новосибирск

В рандомизированном проспективном исследовании показано, что на фоне лечения препаратом “Мексидол” больных в остром периоде ишемического инсульта интегративная способность головного мозга восстанавливается быстрее. Происходит более полный и быстрый регресс нарушений сознания и очаговой симптоматики. Полученные данные позволяют рекомендовать мексидол, обладающий многофакторным нейротекторным действием, для использования при интенсивной терапии больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Эффективная доза препарата составляет 400-600 мг/сут.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, нейпротекция, мексидол*

Инсульты становятся все более частой причиной заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире насчитывается 5.5 миллионов фатальных исходов, связанных с инсультами [1]. Установлены основные механизмы вторичного повреждения головного мозга и основные факторы риска, однако это не привело к созданию исчерпывающего протокола лечения. Современная терапия больных с инсультами преимущественно основана на рекомендациях и мнениях. Одно из них заключается в том, что для достижения положительного эффекта достаточно осуществить адекватную инотропную, респираторную, энергетическую поддержку и выждать время, необходимое для завершения некробиотических процессов в головном мозге. Дискуссионным остается использование антиоксидантов при интенсивной терапии. Известно мнение о том, что эффективность препаратов данной группы не доказана в рандомизированных проспективных исследованиях. Углубленное изучение роли окислительного стресса в повреждении мозга позволяет считать его купирование ключевым направлением интенсивной терапии в нейрореаниматологии. Наибольший интерес представляет новый антиоксидант отечественного производства “Мексидол”. Его способность уменьшать выраженность процессов пероксидации доказана ра-

нее [2]. Было выдвинуто предположение о том, что реализация этой способности инициирует последовательные саногенные реакции, направленные на восстановление интегративной функции поврежденного головного мозга.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном рандомизированном исследовании участвовали 60 больных в остром периоде ишемического инсульта. Диагноз верифицировали с помощью рентгеновской и магнитно-резонансной томографии (“СРТ-1010”, “Brucer”). Уровень сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) при поступлении в стационар составлял 8-10 баллов, средний возраст больных — 64 года.

Больным, госпитализированным в случайном порядке на нечетную реанимационную койку, назначали стандартную терапию (контрольная группа, $n=30$), на четную — дополнительно к комплексной интенсивной терапии препарат “Мексидол” (“Фармасофт”; основная группа, $n=30$).

Стандартная интенсивная терапия включала активацию ведущих антиноцицептивных систем головного мозга (опиоид-, адрен- и ГАМКергических), блокаду первичных повреждающих реакций протеолиза и ПОЛ, нейровегетативную

блокаду при ирритативных процессах, инотропную поддержку (стабилизация уровня системного артериального давления в пределах, в которых сохраняются ауторегуляции мозгового кровотока), респираторную поддержку при $S_pO_2 < 90\%$ (ингаляция O_2 или протезирование функции внешнего дыхания при оценке по ШКГ < 8 баллов), проведение искусственной вентиляции легких в режиме нормовентиляции, гидратацию в режиме возмещения физиологических потребностей, раннее энтеральное питание (не менее 2000 ккал/сут). При неэффективности указанных мер проводилась управляемая гипервентиляция под контролем $PetCO_2$ и фармакологическая дегидратация под контролем центрального венозного давления и гематокрита.

Мексидол (внутривенно капельно в 100 мл 0.9% раствора NaCl по 400–600 мг/сут с интервалом 8–12 ч) использовали с 1-х суток госпитализации больных в нейрореанимационное отделение. Курс лечения продолжался 7–10 сут.

Проводили комплексное обследование больных, которое включало оценку системы гемостаза, предполагавшую определение уровня содержания фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Оценивали параметры мозгового кровотока методом транскраниальной доплерографии (“Multi-Dop”, “OWL”). Исследовали темп регресса очаговой неврологической симптоматики. Обследование проводили в день поступления, а также на 3 и 5–7-е сутки пребывания больного в стационаре. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных обеих групп в острейшем периоде инсульта отмечалось значительное повышение уровня содержания РФМК (в среднем до 18–24 мг%; норма — 0–4 мг%) и фибриногена крови (в среднем до 6–10 г/л; норма — 2–4 г/л), пропорциональное тяжести состояния и объему поражения головного мозга. Подобные изменения отражали развитие локального синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) вследствие ишемического поражения ткани головного мозга и капиллярного эндотелия, являющегося морфологической основой гематоэнцефалического барьера. Мембранодестабилизирующие процессы вследствие избыточной активности ПОЛ обуславливали мно-

гофакторный характер поражения ЦНС (одновременное поражение мембран нейронов, форменных элементов крови и гистогематических барьеров). Анализ тромбоэластограммы выявлял истощение фибринолитической системы. Фибрин-мономерные комплексы вызывали блокаду как церебральной, так и системной микроциркуляции с иницированием системной воспалительной реакции и органной недостаточности.

У 9 больных контрольной группы зарегистрировано развитие неолигурической формы острой почечной недостаточности с повышением уровня содержания креатинина (более 250 мкмоль/л). В этой группе умерли 11 больных (летальность — 36.6%). На аутопсии у 6 умерших была выявлена геморрагическая трансформация ишемических очагов. Антикоагулянты в комплекс интенсивной терапии не включались. Это подтверждает значимость микроциркуляторных нарушений в процессах пато- и танатогенеза. У больных с неблагоприятным исходом отмечалось увеличение уровня содержания РФМК и фибриногена (на 15% на 3-и сутки и на 25% на 5–7-е сутки от исходного уровня). В случаях благоприятного исхода уровень РФМК к 7-м суткам снижался в среднем до 12–16 мг%, уровень содержания фибриногена в крови — до 6–8 г/л.

У больных основной группы выраженность ДВС-синдрома была меньшей. Темп снижения содержания РФМК и фибриногена в крови был выше, чем у больных контрольной группы (на 28% на 3-и сутки и на 35% к 7-м суткам от исходного уровня). К 7-м суткам уровень РФМК снижался в среднем до 8–10 мг%, а фибриногена — до 4–6 г/л. Различия в темпе и уровне снижения маркеров ДВС-синдрома у больных обеих групп были статистически значимыми ($p=0.01$). Явления острой почечной недостаточности были зарегистрированы у 4 больных основной группы (носила также неолигурический характер, однако уровень креатинина крови не превышал 150 мкмоль/л). Летальный исход зарегистрирован у 8 больных (26.6%). На аутопсии не было выявлено случаев геморрагической трансформации ишемических очагов. Уровень содержания РФМК и фибриногена у умерших больных из этой группы был так же, как и у больных контрольной, повышен.

Нейропротекторное действие мексидола при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, по-видимому, обусловлено его влиянием на биологические мембраны. Изменения их фосфолипидного состава под воздействием данного препарата ассоциируются с активацией мембранно-связанных комплексов и увеличением

пластичности и текучести мембран. Клеточный энергетический обмен адаптируется к дефициту кислорода. Указанные механизмы позволяют стабилизировать биологические мембраны не только нейронов, но и клеток крови. Подавляются агрегация и адгезия тромбоцитов и лейкоцитов, повышается пластичность эритроцитов, улучшаются реологические свойства крови, что способствует устранению церебральной циркуляторной гипоксии. Мексидол оказывает церебральный вазодилатационный эффект, снижает мозговое сосудистое сопротивление, способствует оттоку крови в мозговые вены. Этим опосредованно снижается внутричерепное давление и повышается перфузионное давление мозга, стабилизируется мозговой метаболизм. Исследование параметров мозгового кровотока подтвердило эти предположения.

При проведении транскраниальной доплерографии у больных контрольной группы ($n=9$) выявлено повышение линейной скорости мозгового кровотока (ЛСК) в бассейне средней мозговой артерии до 180 см/с, которое сохраняется не менее 2 нед после мозговой катастрофы. Индекс Lingengaard [3] составлял более 6, что свидетельствовало о наличии выраженного ангиоспазма. Длительность этого состояния также была не менее 2 нед, пульсативный индекс превышал значение 1.8, что свидетельствовало о клинически значимой внутричерепной гипертензии. У больных основной группы ($n=12$) на фоне мексидола ЛСК снизилась до уровня стресс-нормы (120 см/с) на 3-5-е сутки лечения. Индекс Lingengaard в этих случаях не превышал 3, что свидетельствовало о наличии умеренно выраженного ангиоспазма, разрешение которого наступало в течение 8-12 сут. Пульсативный индекс у этих пациентов не превышал 1.2 (признаков выраженной внутричерепной гипертензии не наблюдалось).

Перфузионное давление головного мозга вычисляли по формуле: $(0.84BP+0.86CO_2+0.09VD+0.93Pi)-41.5$, где BP — среднее артериальное давление, CO_2 — давление углекислого газа в конце выдоха, VD — диастолическая скорость мозгового кровотока, Pi — пульсативный индекс, 41.5 — коэффициент. К 5-м суткам интенсивной терапии оно составило в среднем 63.0 ± 4.7 мм рт. ст. у больных контрольной и 74.0 ± 3.9 мм рт. ст. у больных основной группы.

Выявленные благоприятные изменения показателей мозгового кровотока у больных, получавших мексидол, свидетельствуют о том, что купирование окислительного стресса способствует нормализации метаболизма мозга. На фоне

лечения мексидолом у больных основной группы быстрее происходило восстановление интегративной способности головного мозга, которое заключалось в более полном и быстром регрессе нарушений сознания и очаговой симптоматики.

Показатели по ШКГ у больных контрольной группы улучшались с 5-7-х суток и достигли уровня умеренного оглушения на 9-10-е сутки лечения. В основной группе повышение уровня сознания при оценке по ШКГ зарегистрировано с 3-5-х суток, и уровень умеренного оглушения был достигнут в среднем к 7-м суткам лечения. При переводе в профильное отделение сила в паретичных конечностях у больных в основной группе была в среднем на 1.5 балла выше, чем у пациентов, не получавших мексидол.

Применение мексидола при интенсивной терапии больных с ишемическим инсультом способствовало более раннему, чем в контрольной группе, выходу пациентов из состояния сосудистого психоза. Достоверно раньше (2.10 ± 0.52 сут.) в этих случаях удавалось отказаться от фармакологической пlegии, мер медицинского стеснения и строгого надзора. Нормализация ночного сна у больных основной группы достигалась без применения седативных и снотворных средств. Пациентам контрольной группы назначали сибазон и феназепам (средние дозы — 20 и 3 мг/сут соответственно).

Применение мексидола не сопровождалось снижением двигательной активности больных на фоне устранения продуктивной психической симптоматики, что позволяло избежать развития синдрома деафферентации, пролежней, застойной пневмонии, венозного стаза, флеботромбозов.

Аллергических реакций при использовании мексидола не зарегистрировано. Из побочных эффектов следует отметить появление у некоторых больных дурноты и тошноты при быстром болюсном введении мексидола в высоких дозах, которые устранялись при переходе на капельное введение препарата.

Таким образом, включение мексидола в интенсивную терапию больных с ишемическим инсультом способствует купированию локального ДВС-синдрома, профилактике вторичных повреждений головного мозга и генерализации системной воспалительной реакции. Положительное мембранотропное действие мексидола оптимизирует параметры мозгового кровотока, улучшает венозный отток из полости черепа и опосредованно повышает перфузионное давление головного мозга. Мексидол способствует ускоренному восстановлению интегративной способности головного мозга, что клинически

проявляется в более быстром устранении неврологического дефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вольф Ч.Д.* // Сборник научных трудов международной конференции “Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению нейродегенеративных заболеваний”. Новосибирск, 2003. С. 21-25.
2. *Миронов Н.В., Шмырев В.И., Горяйнова И.И., Миронов И.Н.* Первичная и вторичная профилактика ишемических инсультов. М., 2002.
3. *Lindengaard K., Nornes H.* // Acta Neuroch. (Wien). 1988. Vol. 42. P. 81-84.

