

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Институт хирургии РАМН им. А.В. Вишневского

Мексидол как средство нейрометаболической защиты головного мозга при оперативных вмешательствах

Князев А.В., Пантелеева М.В., Лобов М.А., Гринько А.Н., Машков А.Е

Под общей анестезией понимают изменение физиологического состояния, характеризующиеся обратимой утратой сознания, полной анальгезией, амнезией и некоторой степенью миорелаксации (Бунятян А.А., Рябов Г.А. 1984). Введение в организм веществ, используемых для наркоза, сопровождается изменениями всех жизненно важных органов и систем, их степень зависит от множества факторов: физико-химических, фармакодинамических, свойств анестетика, концентрации, длительности действия, возраста больного и характера заболевания, объема оперативного вмешательства и возможных хирургических осложнений. (Эйткенхед А.Р. 1999).

Общая анестезия помимо анальгезирующего эффекта обладает рядом побочных действий. Реакцию организма на операционную травму и наркоз принято рассматривать как универсальный ответ биологической системы на стрессорное воздействие, связанное с нарушением гомеостаза. Стресс-реакция реализуется в результате активации симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем и сопровождается увеличением секреции стрессорных гормонов (Журавель С. В., 1997г., Aitkenhead A.R., Smith G., 1999). Основной мишенью для большинства современных анестетиков служит центральная нервная система, как наиболее чувствительная к дефициту кислорода, лишенная собственных систем антиоксидантной защиты. Во время наркоза мозговая ткань страдает вследствие прямого воздействия препаратов и опосредованно за счет влияния на основные системы жизнеобеспечения (дыхание, кровообращение).

В период наркоза наблюдается изменение параметров системной и регионарной гемодинамики: препараты, используемые для анестезии, вызывают системную гипотензию, сопровождающуюся вазоконстрикцией или вазодилатацией церебральных сосудов, что приводит к гипо- и неэффективной гиперперфузии мозга. Изменение показателей внешнего дыхания, гемодинамики, неадекватная перфузия мозга в условиях общей анестезии - основные факторы риска развития гипоксии, ишемии, отека мозга и окислительного стресса (Бунятян А.А., Рябов Г.А., Маневич Н.З., 1984). Рядом исследований доказано угнетение биоэлектрической активности мозга и снижение мозгового кровотока при проведении общей анестезии (Журавель С.В. 1998, Тер-Хачатурова И.Е. 1997). Проведение даже «штатного» режима общего обезболивания может приводить к неврологическим осложнениям. Общее обезболивание, по-видимому, оказывает токсические и ишемически-гипоксические влияния, приводящее к запуску ишемического каскада метаболических реакций. По крайней мере, у 9% оперируемых пациентов отмечается хотя бы одно интраоперационное осложнение: аритмия, гипотензия, неадекватная вентиляция легких, усугубляющие гипоксию и в совокупности с операционной травмой окислительный стресс. Диапазон повреждений нервной системы при общем обезболивании весьма широк: от минимальной дисфункции до инсульта и даже смерти (Гусев Е.И, Скворцова В.И. 2001, Дж. Эдвард Морган-мл. 1998, Эйткенхед А.Р. 1999, Hellenberg J.M. 1996).

Проблема защиты мозга при проведении хирургических вмешательств с использованием общей анестезии у детей является одной из актуальных в нейропедиатрии, детской анестезиологии и хирургии. В ряде работ, проведенных исследователями, доказана необходимость применения нейрометаболических препаратов с целью профилактики развития церебральных осложнений в интра- и постоперационном периодах (Бокерия Л.А. и соавт., 2000, Шнайдер М.А, Шнайдер В.А., 2003, Пантелеева М.В., 2003).

1. Целью нашей работы явилось исследование нейропротективных свойств препарата «Мексидол» в условиях оперативных вмешательств с использованием общего обезболивания. Мек-

сидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) - ингибитор свободных радикалов, мембранопротектор, уменьшает активацию перекисного окисления липидов, повышает активность физиологической антиоксидантной системы. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, активируя энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшая энергетический обмен в клетке. Обладает гиполипидемическим, мембраностабилизирующим действием, оказывая модулирующее действие на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы - транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК, ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу. Улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшает деятельность иммунной системы (Гусев Е.И., Гехт А.Б. и др., 2000., Wahlgren N. G., 1997, Stiefel I., Dossetor D., 1998).

Нами проводилось синхронное исследование биоэлектрической активности головного мозга и церебрального кровотока, когнитивных функций в пред- и послеоперационном периоде у 45 детей в возрасте 11-16 лет, (средний возраст $12,3 \pm 2,9$), среди них 27 (60%) мальчиков, 18 (40%) девочек, с различной врожденной или хронической приобретенной хирургической патологией (крипторхизм, варикоцеле, паховые грыжи, остеомиелит вне обострения). Всем детям проводилось плановое оперативное вмешательство с использованием комбинированной общей анестезии. Согласно данным анамнеза и клинического обследования, дети не страдали иными соматическими, а также неврологическими заболеваниями.

В 1 группу (сравнения) вошли 15 детей, не получавшие в предоперационном периоде нейропротективную терапию. Во 2-ю - 15 пациентов, принимавшие в предоперационном периоде нейрометаболический препарат «Мексидол» (2 мл. в/м двукратно: за сутки и за 30 мин до операции). В 3-ю - 15 детей, получавшие «Мексидол» в виде таблетированной формы (1 таб. 3р/сут за 3-5 дней до оперативного вмешательства). Исследуемые группы были сопоставимы по всем основным показателям: возраст, пол, хирургическая патология, вид и длительность общей анестезии. Длительность общего обезболивания в первой группе - $112,7 \pm 7,5$ мин.; во второй - $101,7 \pm 12,9$ мин.; в третьей - $102,6 \pm 8,1$ мин. (достоверных различий между группами не выявлено). Всем пациентам проводилась комбинированная общая анестезия с использованием искусственной вентиляции легких через интубационную трубку. Эпизодов гипоксии во время проведения анестезиологического пособия не отмечалось. Существенных изменений артериального давления в интраоперационном периоде не зарегистрировано.

В предоперационном периоде и на 3-5 сутки после оперативного вмешательства всем детям проводилось синхронное исследование мозгового кровотока (транскраниальная доплерография левой средней мозговой артерии) и функциональной активности мозга (компьютерная электроэнцефалография), нейропсихологическое тестирование. При анализе результатов транскраниальной доплерографии оценивали систолическую и диастолическую линейную скорость кровотока и пульсационный индекс Гослинга (PI). Обработка электроэнцефалограммы включала визуальную оценку нативной ЭЭГ, частотно-спектральный анализ, поиск спайков и острых волн. Когнитивные функции исследовались с использованием модифицированной корректурной пробы Бурдона (кольца Ландольта) и теста «10 слов». В качестве лекарственной профилактики церебральных осложнений общего обезболивания в предоперационном периоде использовался препарат «Мексидол» в инъекционной и таблетированной формах.

Исходно во всех группах индивидуальные показатели мозгового кровотока, биоэлектрической активности головного мозга и когнитивных функций соответствовали возрастным нормативам.

В предоперационном периоде в группе сравнения средняя систолическая линейная скорость кровотока (ЛСКs) в левой средней мозговой артерии (лСМА) составила $118,9 \pm 3,2$ см/сек., средняя диастолическая линейная скорость кровотока (ЛСКd) - $61,1 \pm 1,6$ см/сек., пульсационный индекс Гослинга (PI) - $0,8 \pm 0,03$. При анализе ЭЭГ мощность спектра дельта-ритма составила $11,6 \pm 0,6$ мкВ², тета-ритма - $3,6 \pm 0,2$ мкВ², альфа-ритма - $2,8 \pm 0,1$ мкВ². Индекс точности в пробе Бурдона - $5,3 \pm 0,4$, тест «10 слов» - $9,3 \pm 0,5$.

При повторных исследованиях в послеоперационном периоде выявлены следующие изменения: достоверно значимое ($p < 0,001$) снижение средних (равно как и индивидуальных) показателей

ЛСК и увеличение PI ($p < 0,001$). Показатели мозгового кровотока составили: ЛСКs - $104,0 \pm 3,1$ см/сек., ЛСКd - $52,3 \pm 1,5$ см/сек., PI - $0,9 \pm 0,2$.

При анализе спектральной мощности выявлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение мощности ритмов в частоте 1-7 п/сек., при падении мощности альфа-ритма. Индекс низкочастотной активности возрос до 22%.

После операции произошло достоверно значимое ($p < 0,001$) снижение индекса точности до $4,3 \pm 0,03$, показателей теста «10 слов» - $7,9 \pm 0,4$.

Во 2 группе в предоперационном периоде ЛСКs составила $114,5 \pm 1,6$ см/сек., ЛСКd - $74,9 \pm 13,6$ см/сек., PI - $0,85 \pm 0,04$. Показатели спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ были следующие: дельта-ритма - $11,6 \pm 0,6$ мкВ², тета-ритма - $2,5 \pm 0,3$ мкВ², альфа-ритма - $2,1 \pm 0,2$ мкВ². Индекс точности составил $5,7 \pm 2,12$, тест «10 слов» - $9,6 \pm 0,84$. В послеоперационном периоде достоверных изменений исследуемых параметров не произошло: ЛСКs - $111,1 \pm 6,5$ см/сек., ЛСКd - $75,3 \pm 13,6$ см/сек., пульсационный индекс - $0,83 \pm 0,03$. При исследовании биоэлектрической активности мозга отмечалась достоверно значимая ($p < 0,05$) стабилизация ритмов низкочастотного диапазона: мощность спектра дельта-ритма составила $10,8 \pm 0,5$ мкВ², тета-ритма - $2,28 \pm 0,7$ мкВ². Параметры мощности спектра альфа-ритма достоверно не изменились - $2,04 \pm 0,2$ мкВ². При оценке когнитивных функций результаты при проведении пробы Бурдона и теста «10 слов» достоверно не отличались от исходных ($6,36 \pm 1,6$ и $9,6 \pm 0,5$ соответственно).

У детей, получавших «Мексидол» в таблетированной форме, в предоперационном периоде ЛСКs составила $117,1 \pm 3,4$ см/сек., ЛСКd - $78,3 \pm 10,7$ см/сек., PI - $0,86 \pm 0,02$. Показатели спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ были следующие: дельта-ритма - $12,7 \pm 0,5$ мкВ², тета-ритма - $3,2 \pm 0,2$ мкВ², альфа-ритма - $1,9 \pm 0,1$ мкВ². Индекс точности составил $6,4 \pm 1,82$, тест «10 слов» - $9,4 \pm 0,55$. В послеоперационном периоде достоверных изменений в исследуемых показателях не произошло: ЛСКs $117,1 \pm 3,8$ см/сек., ЛСКd - $78,4 \pm 10,6$ см/сек., пульсационный индекс - $0,85 \pm 0,04$. При исследовании биоэлектрической активности мозга также отмечалась достоверно значимая ($p < 0,05$) стабилизация ритмов низкочастотного диапазона: мощность спектра дельта-ритма составила $11,8 \pm 0,5$ мкВ², тета-ритма - $2,46 \pm 0,3$ мкВ². Параметры мощности спектра альфа-ритма достоверно не изменились - $1,92 \pm 0,05$ мкВ². Показатели когнитивных функций также оставались на прежнем уровне: проба Бурдона - $7,08 \pm 1,31$, тест «10 слов» - $10,0 \pm 0,01$.

Полученные данные свидетельствуют, таким образом, что после общего обезболивания, протекавшего без осложнений, у детей развивается когнитивный дефицит. Наблюдается депрессия мозгового кровотока, дисбаланс синхронизирующих и десинхронизирующих влияний структур лимбико-ретикулярного комплекса.

При проведении дискриминантного линейного анализа зависимости изменений исследуемых параметров мозгового кровотока и БЭАМ от вида наркоза не выявлено. При оценке силы парных связей показателей церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности устойчивой корреляции не установлено, что подтверждает, на наш взгляд, значимость в возникновении когнитивных нарушений, как прямого токсического действия анестетиков, так и дисциркуляторных расстройств.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения превентивной нейропротективной терапии в предоперационном периоде.

Применение в предоперационном периоде препарата «Мексидол» внутримышечно двукратно в дозе 2 мл позволяет предотвратить риск развития церебральных осложнений: отсутствие достоверно значимых изменений церебрального кровотока, когнитивных функций, а также достоверная стабилизация функций неспецифических структур мозга. Использование мексидола в таблетированной форме в дозе 1 таблетка 3 раза в сутки также позволяет предупредить развитие церебральных осложнений общего обезболивания.

Полученные данные, таким образом, доказывают достаточные нейропротективные свойства препарата «Мексидол» и позволяют его использовать как средство профилактики церебральных осложнений при экстренных операциях (2 мл двукратно внутримышечно) и при плановых оперативных вмешательствах (1 таблетка 3 раза в сутки 3-5 дней).

Диаграмма №1 Показатели линейной систолической скорости мозгового кровотока (см/сек)

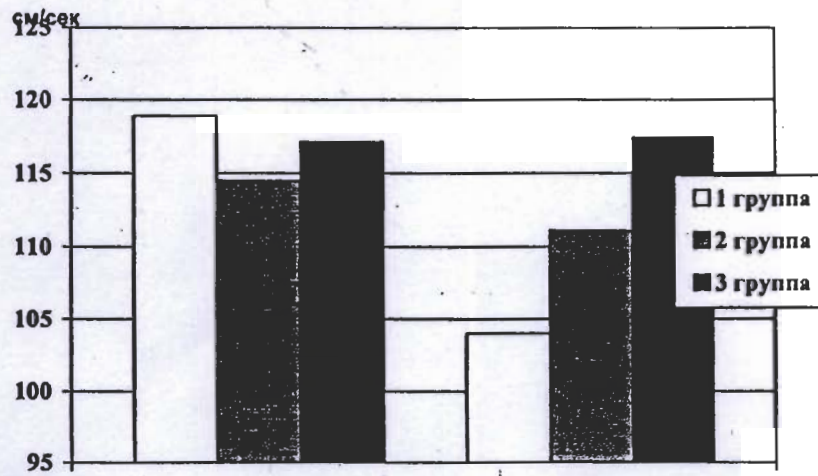
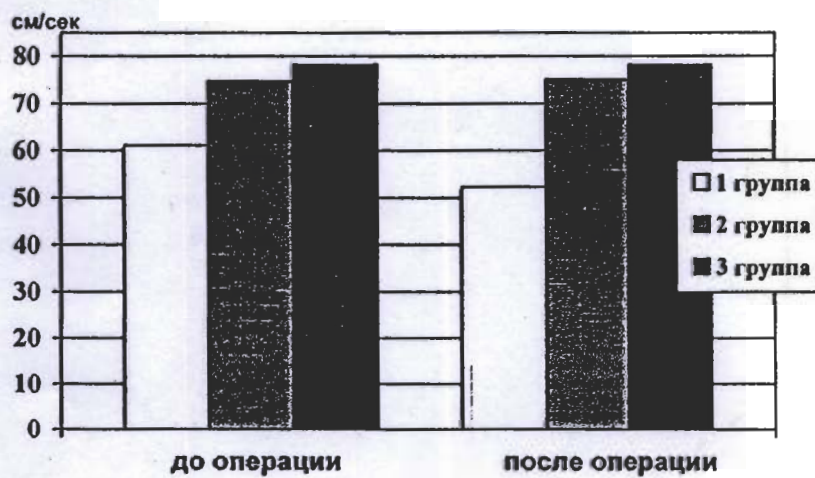


Диаграмма №2 Показатели линейной диастолической скорости мозгового кровотока (см/сек)



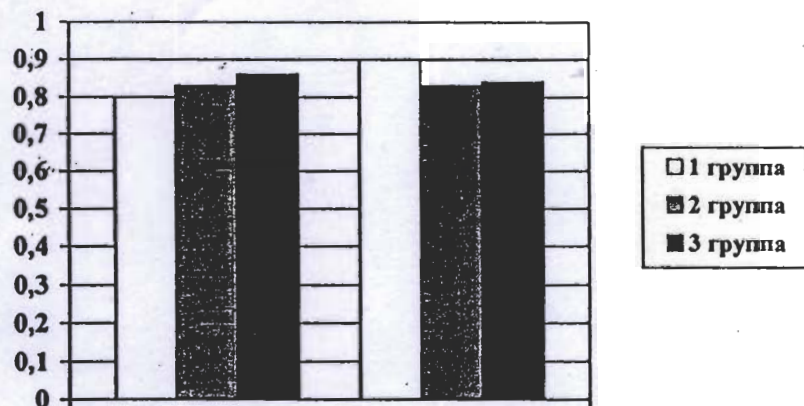


Диаграмма №3 Показатели пульсационного индекса Гослинга

Диаграмма №4 Мощность спектра основных ритмов ЭЭГ в группе сравнения до и после операции (мкВ^2)



Диаграмма №5 Мощность спектра основных ритмов ЭЭГ в 2 группе до и после операции (мкВ^2)



Диаграмма №6 Мощность спектра основных ритмов ЭЭГ в 3 группе до и после операции (мкВ^2)



Диаграмма №7 Показатели индекса точности в пробе Бурдона

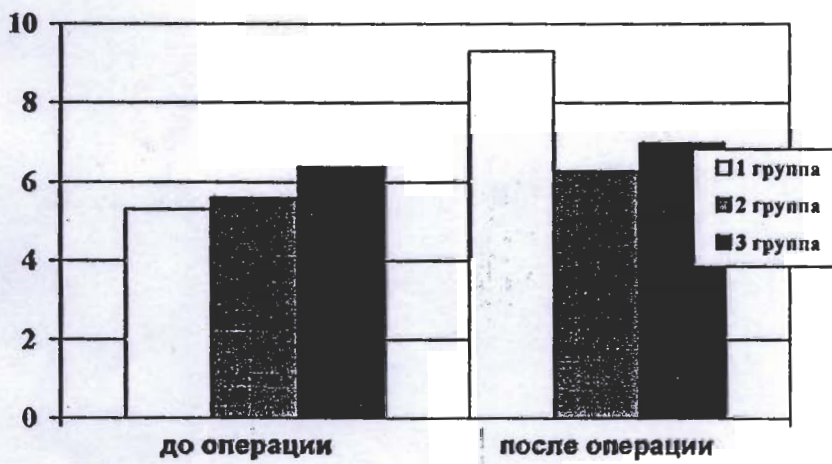


Диаграмма №8 Показатели «теста 10 слов»

