

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

В.Л.Радужкевич, Н.В.Ткаченко

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Эффективность применения мексидола при тяжелой черепно-мозговой травме на догоспитальном этапе оценивали по изменениям показателей гемодинамики, дыхания, степени депрессии сознания, очаговых и общемозговых неврологических симптомов. По результатам госпитализации больных, получавших мексидол, оценивали его влияние на продолжительность койко-дней и летальность. Выявлено, что применение мексидола на догоспитальном этапе у большинства больных сопровождалось улучшением в неврологическом статусе еще до момента госпитализации.

Ключевые слова: мексидол, черепно-мозговая травма, догоспитальный этап, нейропротекция, диагностика

По данным ВОЗ, частота встречаемости ЧМТ ежегодно нарастает на 2%. В России ежегодно регистрируется около 600 тыс. случаев ЧМТ разной степени тяжести. От этой патологии ежегодно погибает 50 тыс. пострадавших и еще 50 тыс. пострадавших становятся инвалидами [8], количество которых вследствие перенесенной ЧМТ в России превышает 2 млн человек [5].

В России расходы на лечение пострадавших с ЧМТ, по данным Минздравсоцразвития за 2008 г., составляют 2.6% ВВП. При этом, согласно расчетам Национального НИИ общественного здоровья, суммарный ущерб, наносимый только нейротравмой, составляет в России 495 млрд руб. в год.

Значимость совершенствования медицинской помощи при ЧМТ на догоспитальном этапе особенно понятна при анализе показателей дорожно-транспортного травматизма. Так, почти у $2/3$ погибших были зафиксированы повреждения нескольких областей тела. Более чем 25% смертельных исходов были обусловлены ЧМТ, причем 50% смертей от ДТП происходило на месте происшествия или по пути в больницу [2].

Во многом это обусловлено недостаточным качеством медицинской помощи при травмах на

догоспитальном этапе. Именно поэтому большой процент пострадавших с тяжелой ЧМТ (ТЧМТ) поступает в стационар с развившимися осложнениями травмы (дислокационный синдром, отек мозга, нарушения дыхания, гемодинамики и др.). Это значительно ухудшает прогноз, увеличивает продолжительность пребывания больного в стационаре и удорожает стоимость лечения.

В настоящее время основной лечебной доктриной при лечении ТЧМТ является предупреждение вторичных повреждений мозга [7,9]. Коррекция факторов вторичного повреждения мозга при ТЧМТ всеми доступными средствами и есть интенсивная терапия больных с тяжелым травматическим повреждением мозга. В значительной степени успех интенсивной терапии ТЧМТ зависит от раннего применения фармакологической и нефармакологической нейропротекции, т.е. уже на догоспитальном этапе.

Нефармакологическая нейропротекция

Проведение интенсивной терапии ТЧМТ на любом этапе медицинской помощи, в том числе на догоспитальном, следует начинать с восстановления и поддержания жизненно важных функций организма. И только при достижении удовлетворительных показателей дыхания, системного и

церебрального кровотока имеет смысл использовать фармакологическую нейропротекцию.

Эффективность базовой интенсивной терапии при ТЧМТ на догоспитальном этапе изучена в 264 случаях (204 мужчин и 60 женщин). Возраст пациентов — 15-84 года (в среднем 45.66 ± 17.85 года).

Состояние пациентов и его тяжесть оценивали в динамике при первичном осмотре, на месте происшествия и в процессе транспортировки (табл. 1).

У пациентов, которые изначально были отнесены в группу тяжелых, персонал скорой медицинской помощи находил грубые нарушения сознания (<8 баллов по шкале комы Глазго), наличие в неврологическом статусе менингеальных и патологических знаков, очаговых симптомов и различной степени выраженности нарушений витальных функций. В 30.2% случаев имели место стволовые дисфункции как результат первичного поражения ствола головного мозга или как осложнение дислокационного синдрома. Из очаговых симптомов наиболее часто встречались признаки патологии черепно-мозговых нервов: анизокория (54.3%), сходящийся и расходящийся стробизм (41.6%), парез взора (43.1%), асимметрия лица (22.7%). У 22.6% тяжелых пациентов выявлялась асимметрия сухожильных рефлексов, а у каждого третьего — парезы. При сочетанной травме (73 пациента) выявление этих симптомов часто было затруднено вследствие влияния сопутствующей патологии (особенно при повреждениях груди, шеи, позвоночника, спинного мозга и др.).

Уровень САД у подавляющего числа пациентов был в пределах нормы. У 21.2% больных АД было повышено. Выраженная гипотония встретилась в 3.8% случаев, критическая гипотония с САД <70 мм рт. ст. имела место в 3% случаев.

ЧСС у 68.2% больных была в пределах нормы, у 28% имелось повышение ЧСС, а у 3.8% пациентов с ТЧМТ наблюдали брадикардию.

Клинические признаки острой дыхательной недостаточности наблюдали у 52 больных.

Одновременно с анализом медицинской помощи при ТЧМТ мы предприняли усилия по совершенствованию базовой интенсивной терапии этой группы больных. Мероприятия по профилактике и купированию острой дыхательной недостаточности заключались в обеспечении проходимости дыхательных путей. При наличии жидкости и инородных тел в трахеобронхиальном дереве использовали очищение полости рта “вручную” (у 7.2% больных), механический отсос (у 0.4%), электрический отсос (у 1.9%). Для восстановления

Таблица 1. Показатели, используемые для оценки тяжести состояния пациента на догоспитальном этапе (в динамике)

Показатель	Первичный осмотр	Вторичный осмотр
Эпизод потери сознания	+	—
Амнезия	+	—
Головная боль	+	+
Головокружение	+	+
Двоение в глазах	+	+
Тошнота	+	+
Рвота	+	+
Ликворея	+	+
Судорожный синдром	+	+
Психомоторное возбуждение	+	+
Рефлекторные нарушения	+	+
Признаки наружного кровотечения	+	+
Алкогольное опьянение	+	—
ЧСС	+	+
Частота дыхательных движений	+	+
САД, мм рт. ст.	+	+
SatO ₂	+	+
Признаки острой дыхательной недостаточности	+	+
Шкала комы Глазго	+	+
Шкала Orgogozo	+	+

и поддержания проходимости верхних дыхательных путей использовали воздуховод (у 6.8% больных), ларингеальную маску (у 0.7%), интубацию трахеи (у 1.9%). При признаках острой дыхательной недостаточности проводили оксигенацию через катетер или лицевую маску (в 16.3% случаев), искусственную вентиляцию легких с помощью устройства типа Ambu (у 2.3%), аппаратную искусственную вентиляцию легких (у 1.1%). Показанием к искусственной вентиляции легких слу-

жила не только дыхательная, но и церебральная недостаточность. Из 52 больных с разной степенью острой дыхательной недостаточности последняя была успешно устранена у 49.

Применению современных методов протекции и моделирования дыхательной функции персоналом линейных врачебных и фельдшерских бригад СМП препятствуют несколько факторов:

- низкий уровень владения практическими навыками;
- отсутствие требуемого второго сертификата по анестезиологии и реаниматологии;
- отсутствие соответствующего материального оснащения у линейных врачебных и, тем более, фельдшерских бригад.

Совершенно оправданны усилия персонала СМП по сохранению объема циркулирующей крови у пациентов с кровотечением путем его остановки. По нашим наблюдениям, в 35% случаев ТЧМТ использовались следующие методы остановки кровотечения: наложение кровоостанавливающего жгута (при сочетанной травме конечностей) или асептической давящей повязки, тампонирование раны.

Для уверенного и стабильного выполнения лечебных алгоритмов целесообразно обеспечение постоянного сосудистого доступа вне зависимости от тяжести состояния пациента.

Для выполнения инфузионной программы 42.8% пациентам проводилась катетеризация периферической вены, 1.1% была применена катетеризация центральной вены, 0.4% — внутрикостный доступ.

Инфузионная терапия при ТЧМТ на догоспитальном этапе, на наш взгляд, является обязательным мероприятием, направленным на поддержание церебрального перфузионного давления и предупреждение вторичного повреждения головного мозга. В 12.5% случаев применяли инфузию коллоидных плазмозамещающих растворов, в 0.6% случаев переливали только кристаллоидные препараты, в 2.3% — использовали комбинацию коллоидных и кристаллоидных инфузионных средств. Обобщив данные литературы и собственный опыт, мы составили схему инфузионной терапии, которая вошла в разработанный нами алгоритм СМП при ТЧМТ. Схема предусматривала использование современных инфузионных средств в зависимости от степени тяжести ЧМТ с добавлением по показаниям вазопрессоров, глюкокортикоидов, барбитуратов. Терапия позволила нормализовать или существенно улучшить уровень АД у 92.2% пациентов.

При нарастающем ухудшении неврологической симптоматики у 55 больных (20.8%) при-

меняли меры по профилактике или купированию предполагаемой внутричерепной гипертензии. Эти меры заключались в устранении дыхательной гипоксии (у 19.7% пациентов), гипотонии (у 13.2%), купировании психомоторного возбуждения (у 4.9%), а также придании возвышенного положения головному концу носилок (в 10.4% случаев). В 29 случаях при признаках гипертензионно-дислокационного синдрома дополнительно к указанным выше мерам применяли осмодиуретики, в частности, маннитол из расчета 1 г/кг предполагаемой массы тела с продолжительностью инфузии 30-40 мин. В случаях резкого ухудшения неврологического статуса, а также при сохранении признаков внутричерепной гипертензии, несмотря на применение других методов лечения, использовали кратковременную умеренную гипервентиляцию (у 1.1% больных). В анализируемой группе больных у 43 из 55 удалось смягчить или предотвратить нарастание симптомов внутричерепной гипертензии и гипертензионно-дислокационного синдрома.

Судороги считаются самостоятельным фактором, провоцирующим повреждение головного мозга, что требует их немедленного купирования. Судороги встретились у 21 больного (7.9%). Для купирования судорожного синдрома использовали бензодиазепины. При их неэффективности или отсутствии применяли барбитураты. Проводимая терапия позволила купировать судороги в 19 случаях.

Обезболивание пострадавших с ТЧМТ является одним из важнейших компонентов неотложной помощи. При болевом синдроме умеренной и средней интенсивности в 35 случаях использовали препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (кеторол, анальгин), в 11 случаях был применен трамадол. При их неэффективности, а также выраженном болевом синдроме (в том числе при тяжелой сочетанной травме) применяли в 1 случае кетамин, у 11 больных — наркотические анальгетики (фентанил), а также у 21 больного — многокомпонентное обезболивание при различных сочетаниях препаратов. Считаем, что из-за риска развития депрессии дыхания и необходимости в этих случаях ИВЛ использование наркотических анальгетиков целесообразно преимущественно в условиях специализированных (реанимационных) бригад СМП.

Эффективность использования разработанного алгоритма интенсивной терапии ТЧМТ на догоспитальном этапе у 264 больных в 2009-2010 гг. (основная группа наблюдений) была сопоставлена с результативностью СМП у 102 больных за

2008 г. (контрольная группа наблюдений), где на догоспитальном этапе проводилась только стандартная (базовая) терапия. Показатель количества койко-дней в основной группе составил 18.62 ± 1.03 , а в контрольной — 22.92 ± 5.43 (уменьшение на 19.1%). Показатель летальности в основной группе составил 43.29%, а в контрольной — 46.5% (снижение на 4.3%).

Фармакологическая нейропротекция

Если по основным пунктам нефармакологической нейропротекции разногласий, как правило, не возникает, то эффективность фармакологической нейропротекции в литературе обсуждается [5]. В качестве мер фармакологической нейропротекции при интенсивной терапии ТЧМТ используются препараты, воздействующие на различные биохимические механизмы: антиоксиданты, антигипоксанты, стабилизаторы клеточных мембран, регуляторы холин- и допаминергической активности мозга, сосудисто-активные вещества, гормоны.

Для практики СМП особый интерес представляют препараты на основе комбинированных сукцинатов [2], поскольку они способны одновременно оказывать метаболотропное, синапотропное и антиоксидантное действие. Одним из них является отечественный нейропротектор мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) [7]. По химической структуре мексидол является солью янтарной кислоты и имеет сходство с пиридоксином (витамин В6). Такая структура облегчает проникновение препарата в клетку. Под влиянием мексидола восстанавливаются функционирование цикла Кребса и энергосинтезирующая функция митохондрий, активируется синтез белка и нуклеиновых кислот. Обладая антиоксидантным действием, мексидол ингибирует свободнорадикальные процессы и ПОЛ, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, ингибирует первичные и гидроксильные радикалы пептидов, повышает соотношение простаглицлин/тромбоксан, тормозит образование лейкотриенов. Мексидол оказывает также церебральный вазодилатационный эффект, снижает показатели мозгового сосудистого сопротивления, способствует оттоку крови в мозговые вены и этим опосредованно снижает внутричерепное давление, стабилизирует мозговой метаболизм. Мексидол обеспечивает реализацию адаптационных задач организма, реализует множественные эффекты на различных уровнях: антиоксидантном, антигипоксантном, мембранопротекторном, церебропротекторном, транквили-

зирующем, антистрессовом, ноотропном, вегетотропном, противосудорожном.

Появление отечественных экономически доступных нейропротекторов, в частности мексидола, представляет интерес для применения в условиях бригад СМП, поскольку клиническая эффективность данных препаратов коррелирует со временем начала их применения.

В 33 случаях нами исследована эффективность мексидола на догоспитальном и раннем госпитальном этапах оказания медицинской помощи при ТЧМТ. Применение данного лекарственного средства на догоспитальном этапе при ТЧМТ у взрослых нами исследуется впервые, хотя доказано, что клиническая эффективность мексидола при церебральной недостаточности различного генеза (инсульт, ЧМТ, эпилептический статус и др.) максимальна при неотложном или раннем его применении. Актуальность нашего исследования особенно возросла в связи с тем, что с недавнего времени мексидол вошел в утвержденный приказом Минздравсоцразвития РФ от 11.06.2010 № 445н регламент оснащения выездных бригад СМП лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения.

В наших наблюдениях мексидол на этапе оказания СМП использовался в дозе 250 мг внутривенно болюсно за 5-7 мин. Этим же больным в отделении общей реанимации стационара (МУЗ БСМП № 1 г. Воронежа) мексидол применяли в дозе 1000 мг/сут внутривенно на протяжении первых 10 дней с момента госпитализации.

В ходе исследования эффективность мексидола при ТЧМТ на догоспитальном этапе оценивали по изменениям показателей гемодинамики, дыхания, степени депрессии сознания, очаговых и общемозговых неврологических симптомов. Кроме того, по результатам госпитализации больных, получавших мексидол, оценивали влияние его на показатели койко-дня и летальность.

Контрольную группу составили пациенты с ТЧМТ ($n=264$), получавшие на догоспитальном и госпитальном этапах интенсивную терапию без мексидола.

Было установлено, что применение мексидола на догоспитальном и раннем госпитальном этапах медицинской помощи приводит к изменению числовых характеристик исследуемых признаков (табл. 2).

Оценивая динамику показателей САД, ЧСС, частоты дыхания (табл. 2), можно утверждать, что принципиальных изменений в соматическом статусе после введения мексидола не происходило. По другим показателям при вторичном осмотре после введения мексидола (через 10-20 мин)

Таблица 2. Динамика анализируемых показателей при использовании мексидола на догоспитальном и раннем госпитальном этапах ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты, получавшие мексидол на этапе СМП		Контрольная группа
	первичный осмотр	вторичный осмотр	
Догоспитальный этап			
САД, мм рт. ст.	120.25±5.60	122.74±7.40	127.21±10.43
ЧСС в минуту	91.66±83.00	90.72±20.50	95.31±19.62
частота дыхательных движений в минуту	22.75±6.86	23.52±7.43	21.14±5.11
SatO ₂ , %	86.97±4.77	92.06±3.84*	85.11±2.32
шкала комы Глазго, баллы	7.61±0.82	8.80±0.83*	7.11±0.78
шкала Orgogozo, баллы	87.44±1.64	92.86±0.90*	85.44±1.62
положительная динамика состояния (субъективная оценка персонала СМП), %	—	29.7	9.09
отрицательная динамика состояния (субъективная оценка персонала СМП), %	—	—	1.1
состояние без динамики (субъективная оценка персонала СМП), %	—	70.3	89.81
Госпитальный этап			
количество койко-дней	13.90±3.95*	18.62±1.03	—
летальность, %	33.3**	43.29	—

Примечание. Первичный осмотр (исходное состояние) проводился в первые минуты контакта с пациентом; вторичный — через 10-15 мин после первичного. $p < 0.05$ по сравнению: *с первичным осмотром, **с контрольной группой.

наблюдался ряд отличий. Сатурация кислорода увеличивалась с 86.97±4.77% до 92.06±3.84% (в контрольной группе при вторичном осмотре она оставалась на низком уровне — 85.11±2.32%). По шкале комы Глазго уменьшалась степень угнетения сознания с 7.61±0.82 до 8.80±0.83 баллов (в контрольной группе при вторичном осмотре — 7.11±0.78 балла). По шкале Orgogozo также наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики с увеличением количества баллов с 87.44±1.64 до 92.86±0.90 (в контрольной группе при вторичном осмотре — 85.44±1.62 балла).

С помощью метода, основанного на сравнении вероятностных характеристик признаков [3], мы выясняли диагностическую значимость перечисленных показателей.

Приводим пример вычисления диагностической значимости по методу, основанному на срав-

нении вероятностных характеристик, для показателя ЧСС. Априорные вероятности для показателя ЧСС были следующими: первичный осмотр — 60%, вторичный осмотр — 70%, контрольная группа — 70%.

$$M_{\text{ЧСС}}[m_{ij}] = 1/3(91.66 \times 0.6 + 90.72 \times 0.7 + 95.31 \times 0.7) = 61.74,$$

$$M_{\text{ЧСС}}[D_{ij}] = 1/3(8.3 \times 0.6 + 20.5 \times 0.7 + 19.62 \times 0.7) = 11,$$

$$D_{\text{ЧСС}} = 1/3((91.66 - 61.74)^2 \times 0.6 + (90.72 - 61.74)^2 \times 0.7 + (95.31 - 61.74)^2 \times 0.7) = 638,$$

$$\bar{K}_{\text{ЧСС}} = 61.74 / 638 = 0.0967.$$

Коэффициенты для остальных показателей вычисляли аналогично (табл. 3).

Диагностическая значимость показателей определяется в прямой последовательности посчитанных рангов, т.е. наиболее значимыми, согласно выбранной методике, будут показатели:

- летальность, % (госпитальный этап);
- САД, мм рт. ст. (догоспитальный этап);
- шкала Orgogozo, баллы (догоспитальный этап);
- SatO₂, % (догоспитальный этап);
- шкала комы Глазго, баллы (догоспитальный этап);
- ЧСС в минуту (догоспитальный этап);
- частота дыхательных движений в минуту (догоспитальный этап);
- количество койко-дней (госпитальный этап).

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что применение мексидола при ТЧМТ на догоспитальном этапе у большинства больных сопровождается улучшением неврологического статуса еще до момента госпитализации.

По материалам историй болезней, у пациентов, получавших мексидол на догоспитальном и раннем госпитальном этапах, существенно улучшаются показатели количества койко-дней и летальности. Применение мексидола на догоспитальном и раннем госпитальном этапах привело к уменьшению количества койко-дней по сравнению с контрольной группой (с 18.6±1.0 до 13.9±3.9) и к снижению летальности (с 43.29% до 33.3%).

Исходя из этого, можно заключить, что введение мексидола в перечень средств догоспитального этапа является необходимым дополнением, позволяющим предотвратить (или отсрочить) необратимые изменения при ТЧМТ за время транспортировки пострадавших в стационар. Целесообразно также использование данного препарата в комплексе интенсивной терапии и на госпитальном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Мирошниченко А.Г. // Скорая медицинская помощь. 2009. № 4. С. 39-53.
2. Багненко С.Ф., Стожаров В.В. Скорая медицинская

Таблица 3. Значения коэффициентов корреляции (К) и рангов соответствующих показателей

Показатель	К	Ранг
Догоспитальный этап		
САД, мм рт. ст.	0.0001882	2
ЧСС в минуту	0.0967	6
ЧДД в минуту	0.177	7
SatO ₂ , %	0.003769	4
шкала комы Глазго, баллы	0.058	5
шкала Orgogozo, баллы	0.0008899	3
Госпитальный этап		
количество койко-дней	0.358	8
летальность, %	0	1

помощь пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях. СПб., 2007.

3. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. СПб., 1970.
4. Клигуленко Е.Н., Емельянова Е.А. // Сб. матер. Всероссийского конгресса анестезиологии и реаниматологии / Под ред. Ю.С.Полушина. СПб., 2008. С. 151-152.
5. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. М., 2009.
6. Калинин А.Г., Мангус А.Э., Стуканов М.М. и др. // Вестник мед. катастроф. 2007. № 3. С. 31-41.
7. Царенко С.В., Петриков С.С., Вахницкая В.В. // Анестезиол. и реаниматол. 2006. № 6. С. 60-72.
8. Щербук Ю.А., Горанчук Д.В. // Скорая медицинская помощь. 2009. № 3. С. 4-9.
9. Pittis L.H. // New Horiz. Sci. Pract. Acut. Med. 1995. N 3. P. 546-548.