

Эффективность мексидола при каротидной эндартерэктомии у больных стенозирующим церебральным атеросклерозом

В.И. ГОЛОВКИН*, А.В. СВЕТЛИКОВ, А.С. ШАПОВАЛОВ, Л.О. ПОПОВА

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

The efficacy of mexidol in carotid endarterectomy procedure in patients with cerebral atherosclerotic stenosis

V.I. GOLOVKIN, A.V. SVETLIKOV, A.S. SHAPOVALOV, L.O. POPOVA

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Цель исследования — определение с использованием церебральной оксиметрии эффективности антигипоксанта мексидола при каротидной эндартерэктомии (КЭ) у больных со стенозирующим церебральным атеросклерозом. **Материал и методы.** У 109 больных со стенозирующим церебральным атеросклерозом со степенью стеноза внутренней сонной артерии $69 \pm 7\%$ и клинической картиной хронической ишемии мозга проведен клинико-психоневрологический мониторинг в пред- и послеоперационном периодах КЭ. Периоперационно выполнялась церебральная оксиметрия. У 54 больных операция осуществлялась после курса мексидола в дозе 1000 мг/сут в течение 14—15 дней. Другие 55 человек составляли группу сравнения, не получавшую мексидол. **Результаты и заключение.** Выявлена разница в исходной оксигенации мозга (rSO_2): $60,8 \pm 5,0$ и $47,29 \pm 5,5\%$ соответственно в указанных группах. В процессе операции в этих же группах больных степень насыщения крови кислородом снижалась до 57 и 41% соответственно. На 7-е сутки после КЭ при сходном у больных обеих групп неврологическом статусе получено достоверное улучшение при выполнении теста Шульте в группе, получавшей мексидол, при оценке эффективности работы и психической устойчивости до и после операции, чего не наблюдалось у больных, которым не проводилась антиоксидантная терапия. Использование мексидола в качестве антигипоксанта обеспечения КЭ у больных со стенозирующим атеросклерозом экстрацеребральных артерий существенно уменьшает степень гипоксии мозга, позволяет сокращать время операции, улучшает неврологический статус больных и выполнение ими нейропсихологических тестов в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: церебральный стенозирующий атеросклероз, каротидная эндартерэктомия, церебральная оксиметрия, мексидол.

Objective — to determine the antihypoxic efficacy of mexidol in carotid endarterectomy (CE) procedure in patients with cerebral atherosclerotic stenosis using cerebral oximetry. **Material and methods.** Clinical/psycho/neurological monitoring was performed in 109 patients with internal carotid artery stenosis of $69 \pm 7.0\%$ and neurological symptoms of cerebral ischemia, 2—3 degree, in pre- and postoperative periods. Cerebral oximetry was carried out perioperatively. Fifty-four patients were treated with mexidol in a dose of 1000 mg/day for 14—15 days and 55 patients did not receive mexidol. **Results and conclusion.** The difference in initial brain oxygenation (rSO_2) between the main and comparison groups was shown (60.8 ± 5.0 and $47.29 \pm 5.5\%$, respectively). During operation, the degree of blood oxygenation in these groups decreased by 57% and 41%, respectively. On day 7, significant differences in the Schulte test in two groups of patients with similar neurological status were found considering efficiency of work and mental stability before and after operation. No differences were found in the comparison group. Mexidol used for antihypoxic brain protection in carotid endarterectomy of patients with cerebral atherosclerotic stenosis significantly reduces the degree of cerebral hypoxia, decreases the duration of surgery, improves neurological status of patients and performance of psychological tests in postoperative period.

Keywords: cerebral stenosis, cerebral ischemia, carotid endarterectomy, cerebral oximetry, mexidol.

После широкомасштабных исследований NASCET, ECST [1, 2], включавших более 5500 человек, наиболее успешным способом вторичной профилактики ишемических инфарктов мозга признана каротидная эндартерэктомия (КЭ). Недостатком КЭ является достаточно высокий уровень пери- и послеоперационных осложнений у лиц пожилого и старческого возраста, достигающий 24%, при этом 60% осложнений развивается интраоперацион-

но [3]. Мониторинг КЭ обычно сосредоточен на состоянии сосудистого русла (измерение окклюзионного давления, остаточного кровотока), гемодинамики (артериальное давление, электрокардиограмма), предупреждении гиперкоагуляции (системное введение гепарина) и поддержании витальных функций. Ангиохирургами высказывается мнение о целесообразности медикаментозной защиты мозга от ишемии, но кроме значительных доз бар-

битуратов или тиопентала натрия практически ничего не используется. Более того, некоторые авторы считают, что медикаментозная нейропротекция вообще неэффективна, и поэтому при КЭ она не применяется [4]. В то же время повсеместное оправданное внедрение термина «хроническая ишемическая болезнь мозга» подчеркивает всеми признанную ведущую роль гипоксии в качестве предиктора риска сосудистых мозговых катастроф. Известно, что уменьшение мозгового кровотока всего на 35–40 мл в 100 г сухого вещества мозга в минуту приводит к митохондриальной недостаточности: анаэробному окислению, гипергозу и лактат-ацидозу [5]. Поиск клинически эффективных антигипоксантов всегда являлся проблемой фундаментальных биомедицинских наук, и в конце XX века был создан оригинальный отечественный препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обеспечивающий шунтирование каскада митохондриальных дыхательных ферментов [6].

При быстром окислении янтарной кислоты в условиях нехватки кислорода происходит «монополизация дыхательной цепи» с быстрым ресинтезом АТФ, что и обеспечивает «энергетическую реанимацию клеток» [7].

Цель настоящего исследования — определение с использованием церебральной оксиметрии эффективности антигипоксантного влияния мексидола при проведении КЭ у больных со стенозирующим церебральным атеросклерозом.

Материал и методы

Обследованы 109 больных, 97 мужчин и 12 женщин, в возрасте $63,8 \pm 11,5$ года с различной степенью ($69 \pm 7\%$) стенозов внутренних сонных артерий (ВСА) по данным рентгеноконтрастной церебральной ангиографии до и после эверсионной КЭ. Больные были разделены на две репрезентативные группы, не отличающиеся ни по возрасту, ни по степени стеноза. Больные 1-й группы (54 человека) получали мексидол перорально в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней при подготовке к КЭ, далее внутривенно в дозе 1000 мг/сут (2 инъекции с интервалом 12 ч) в течение 2–3 дней пребывания в ангиохирургическом отделении перед операцией и интраоперационно в форме непрерывной капельной инфузии, а также в течение последующих 7 дней пребывания в стационаре внутримышечно 3 раза в день по 500 мг, что в общей курсовой дозе составило до 15–20 г препарата. Больные 2-й группы (55 человек) мексидол не получали.

До и через 7 дней после операции исследовался неврологический статус пациентов и проводилось нейропсихологическое тестирование с использованием теста Мини-Ког и 5 черно-белых таблиц Шульте, по которым высчитывались следующие показатели: эффективность работы (ЭР), степень вработываемости (ВР), психическая устойчивость (ПУ); повторение сложного словосочетания «никаких если и/или но» из шкалы MMSE (тест СС). Вы-

бор данных психологических тестов был сделан в связи с тем, что датчики INVOS регистрируют насыщение кислородом корковых сосудов лобно-височной и лобно-теменной областей мозга, которые и ответственны за выполнение этих тестов. В процессе операции проводилась церебральная оксиметрия (ЦО) с помощью оксиметра с двумя датчиками INVOS-4100 фирмы «Covidien» («Somanetics», США).

Результаты и обсуждение

В общей группе из 109 больных КЭ длилась от 95 до 150 мин. Время пережатия сонной артерии составляло 37–46 мин. Исходное насыщение гемоглобина кислородом (rSO_2) — 56–62%, после пережатия — 43–52%. После пуска кровотока возврат к исходным значениям ЦО зарегистрирован практически у всех больных с незначительными отклонениями на 2–3% в сторону снижения и на 1–3% в сторону повышения. Асимметрия кровотока в целом не превышала 11%.

При анализе параметров ЦО по группам больных были получены существенные различия (табл. 1).

После проведения амбулаторного курса мексидола оксигенация мозга у пациентов была в среднем нормально допустимой ($60,8 \pm 5,0\%$). У пациентов, поступивших в отделение без предварительно проведенного курса мексидола, оксигенация мозга была ниже желаемой ($47,29 \pm 5,5\%$), что, по-видимому, отражало уровень тканевой гипоксии при хронической ишемической болезни мозга. В связи с необходимостью постоянной коррекции защиты мозга анестезиологическими средствами время операции у этой группы больных оказалось существенно большим в 1,5–2 раза.

В 1-й группе больных в течение всей операции от момента наложения жжима на ВСА и до момента пуска кровотока насыщение кислородом гемоглобина крови было достаточным в обоих полушариях мозга, только у 2 (из 44) больных показания датчика на оперируемой стороне были 57% (при желаемом минимуме 58%), что не отразилось на технике и результатах КЭ (в 10 случаях из-за технических особенностей записи кривых оксиметрии невозможно было провести полномасштабный анализ изучаемых событий).

В то же время во 2-й группе больных в 20,7% случаев максимальная глубина гипоксии достигала 38–41% rSO_2 (при критическом значении 40%). У 3 больных, находившихся перед КЭ в зоне среднего риска (стентирование коронарных артерий, инсульт в анамнезе, зоны акинезии миокарда при эхокардиографии), падение оксигенации мозга при пережатии ВСА достигало 20%, что потребовало наложения внутрисосудистого шунта.

После пуска кровотока у больных 1-й группы оксигенация мозга на стороне операции (ипсилатерально) не выходила за пределы референсных значений, только в 2 случаях (из 44) уровень Avg rSO_2 (средний) был на нижних

Таблица 1. Глубина гипоксии и длительность операции КЭ у обследованных больных

Показатель	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=55)	p
Исходное насыщение гемоглобина кислородом (rSO_2), %*	$60,8 \pm 5,0$	$47,29 \pm 5,5$	<0,05
Длительность операции, ч	$1,53 \pm 0,49$	$2,51 \pm 0,5$	<0,05

Примечание. * — референсные значения — 58–82%.

границах нормы — 57—58%, при этом на контралатеральной стороне в 16 из 44 (36,4%) случаях регистрировалась легкая гиперемия: 81,63% при допустимых значениях 80—82%. Во 2-й группе больных уровень Avg rSO₂ в 40 из 52 случаев был ниже референсного значения и составлял в среднем 54,9%; на контралатеральной стороне гиперемии не наблюдалось. Асимметрия кровотока в 1-й группе была в среднем 2,9%, во 2-й группе — 4,5%. Некоторые различия в оксигенации полушарий мозга у оперированных больных представлены в табл. 2.

Наиболее типичные для обеих групп больных оксигенограммы приведены на рис. 1 и 2.

На рис. 1 приведена оксигенограмма больного, получавшего мексидол. В момент пережатия ВСА уровень оксигенации мозга ипсилатерально опустился до удовлетво-

рительного (63%) и в дальнейшем повысился до достаточного (79%), что, по-видимому, соответствовало включению сукцинатного окислительного шунта каскада дыхательных митохондриальных ферментов (цикл Робертса). В то же время контралатерально зарегистрирована умеренная гиперемия мозга (rSO₂ 87—89%), что, по-видимому, соответствовало усилению коллатерального кровоснабжения. В целом показатели ЦО на обоих каналах колебались в пределах нормальных в течение всей операции (64—80%).

На оксигенограмме больного М. (рис. 2), не получавшего мексидол, показатели исходного насыщения гемоглобина кислородом на обоих каналах (ипси- и контралатерально) находились на низком уровне (52—53% rSO₂), что, с одной стороны, по-видимому, отражало тканевую

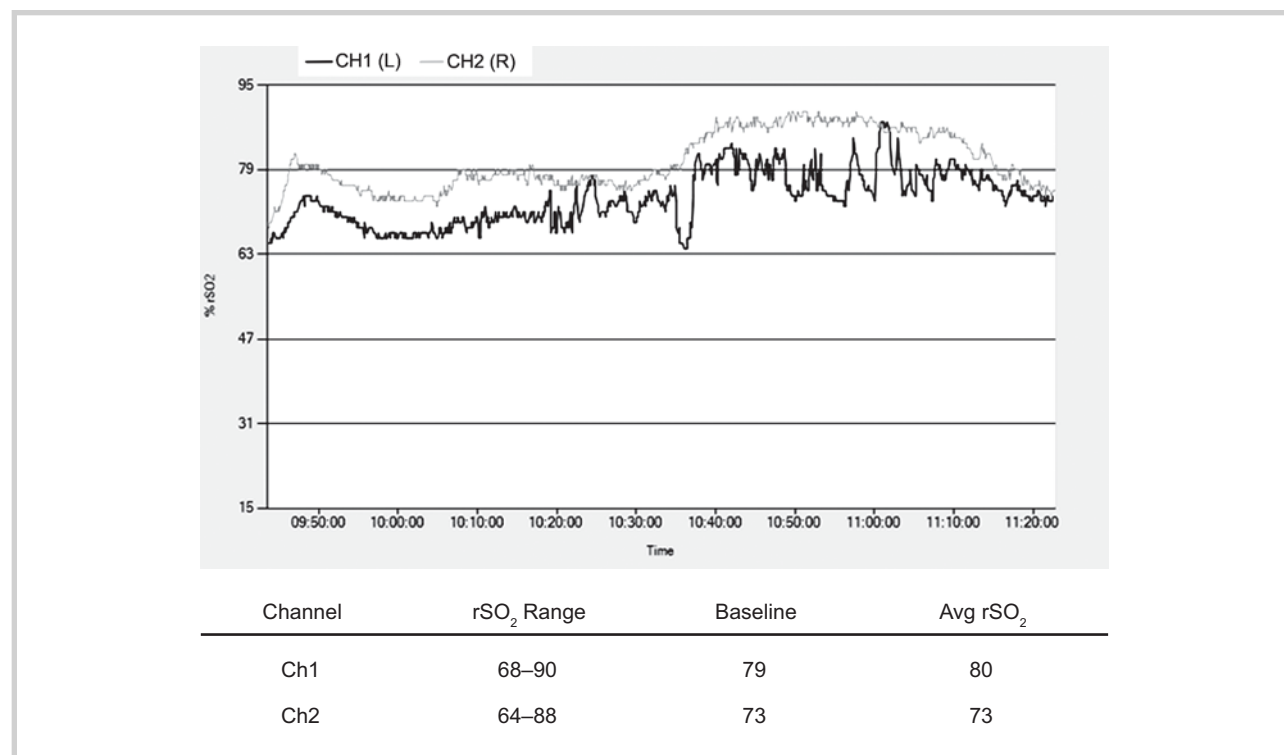


Рис. 1. Результаты ЦО при КЭ правой ВСА у больного Ч. на фоне введения мексидола.

Здесь и на рис. 2: Channel — канал записи с первого (Ch1) и второго (Ch2) датчика оксиметра; rSO₂ — регионарная сатурация кислорода; Baseline — основная линия, показывающая среднюю сатурацию кислорода за все время записи; Avg rSO₂ — (averaging — усредненное) показание сатурации кислорода к конце операции.

Таблица 2. Показатели ЦО при КЭ у больных со стенозирующим атеросклерозом ВСА

Показатель	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=55)	p
Ипсилатеральная ЦО	72,16±3,5	56,9±8,0	<0,05
Контралатеральная ЦО (легкая гиперемия)	75,34±7,5 (есть)	61,09±6,5 (нет)	<0,05

Таблица 3. Влияние мексидола на выполнение теста Шульте

Показатель теста Шульте	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эффективность работы (с)	43,2±3,0	34,0±4,0*	43,6±1,0	46,0±2,0
Степень вработываемости	1,06±0,3	1,12±0,5	1,03±0,15	1,04±0,21
Психическая устойчивость	1,04±0,22	0,80±0,04*	1,01±0,2	0,96±0,4

Примечание. * — различия достоверны на уровне p<0,05.

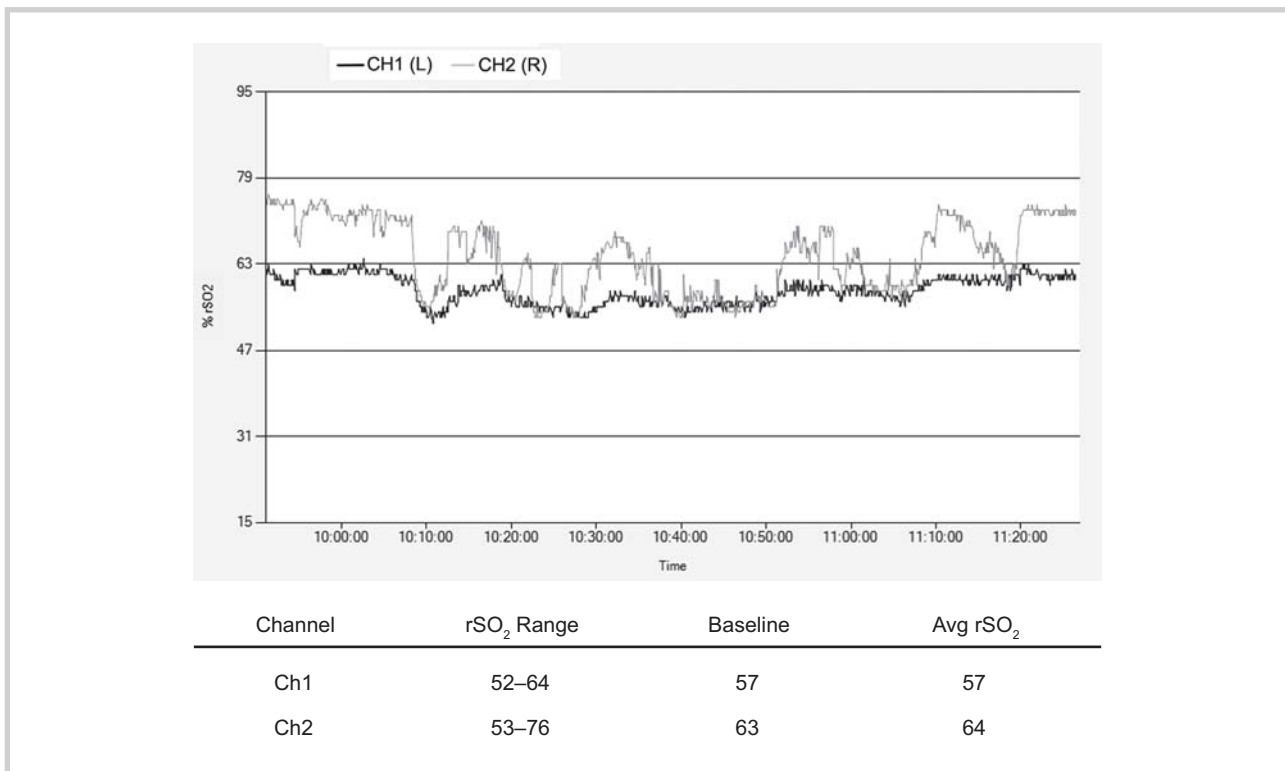


Рис. 2. Результаты ЦО при КЭ правой ВСА у больного М. без введения мексидола.

гипоксию при хронической ишемии мозга (дисциркуляторная энцефалопатия 2–3-й степени), с другой стороны, указывало на допустимость оперативного вмешательства (rSO₂ — не ниже 40%). В ходе операции отмечались значительные (от 53 до 71%) колебания показаний ЦО. Интересно, что контралатерально гипоксия была даже более выраженной (57%), чем ипсилатерально (64%), и датчик не регистрировал усиления коллатерального кровоснабжения мозга ни после пережатия ВСА, ни после восстановления кровотока.

Исходное клинично-неврологическое состояние больных характеризовалось общемозговыми жалобами, рассеянной и резидуальной очаговой неврологической симптоматикой. Для выполнения психологических тестов были отобраны больные без дизартрий, парезов кистей, выраженных статолокомоторных нарушений и нарушений зрения. Тест рисования часов хоть и с разным темпом, но выполнили практически все больные на уровне 2–3 баллов. Сложное словосочетание (тест СС) удалось воспроизвести только 20% обследованных. Тест из 3 слов выполнили 45% больных, и только на 2 балла. В целом это позволяло диагностировать умеренные когнитивные нарушения у 55% больных, что соответствовало данным и других исследователей. После КЭ неврологическая симптоматика уменьшилась практически у всех (99 из 109) больных: уменьшилось головокружение, головные боли, шум в ушах, кохлеовестибулярные нарушения, пошатывание в позе Ромберга, синкопальные состояния, исчезли анизокория, слабость конвергенции, неравномерность носогубных складок и т.д. Очаговая постинсультная симптоматика уменьшилась незначительно.

Ранее наши исследования [8] показали, что прогрессирование хронической ишемии мозга характеризуется не столько нарастанием очаговой неврологической симптоматики, сколько увеличением соматической патологии в форме синдрома взаимного отягощения, а также, что фатальным ишемическим инсультам предшествует развитие дементного синдрома. В связи с этим на 7-й день после КЭ, т.е. к моменту выписки больных из стационара, у 56 больных (25 из 1-й, 31 из 2-й группы) было проведено повторное нейропсихологическое тестирование. Отмечено некоторое улучшение средних показателей нейропсихологических тестов (тест СС и тест 3 слов выполнили в 1-й группе 60%, во второй — 25% по сравнению с 45 и 20% до КЭ соответственно), при этом одни пациенты улучшили свои результаты, а другие ухудшили. Это, возможно, объясняется появлением локальных послеоперационных нежелательных явлений: раневой алгезии, лицевых дизестезий, порезов веточек черепных нервов или эмоциональной неудовлетворенностью своим состоянием. Более объективными и достоверно различными были результаты теста Шульте в обеих группах (табл. 3).

Поскольку все пациенты были мотивированы исследователем на выполнение предложенного теста, концентрация внимания оказалась достаточной, т.е. в пределах возрастной нормы (40–50 с). Степень вработываемости и психическая устойчивость были ниже желаемой, т.е. >1,0. На 7-е сутки после КЭ показатели теста Шульте практически не изменились. После интенсивного курса мексидола, обеспечившего антигипоксантную защиту мозга при КЭ, у больных достоверно повысилась работоспособность, по-видимому, за счет концентрации внимания и психиче-

ской устойчивости. Число ошибок по всем 5 таблицам Шульте исходно было от 4 до 10 в обеих группах больных, после лечения в 1-й группе оно снизилось до 5 и во 2-й — до 6—8.

Таким образом, использованная нами ЦО в процессе выполнения КЭ позволяет непрерывно регистрировать уровень тканевой оксигенации, определять возможности коллатерального кровообращения и момент гиперперфузии мозга, в настоящее время следует считать обязательным для мониторинга хирургических реваскуляризацій [9, 10]. Важно, что при применении антигипоксантажной защиты мозга увеличение перфузии на стороне операции не привело к ущербу кровообращения интактного полушария, как это часто наблюдается при КЭ [11]. Некоторое уменьшение неврологической симптоматики, характерной для хронической ишемии, отмечено у больных обеих групп, однако психологические тесты пациенты 1-й группы выполняли существенно лучше: быстрее находили цифры в таблицах Шульте, меньше делали ошибок, больше воспроизводили слов, а сложное словосочетание повторяли 60% против 25% больных 2-й группы. Таким об-

разом, результаты нейропсихологического обследования, с одной стороны, позволяют диагностировать умеренные когнитивно-мнестические нарушения [12] при стенозирующем церебральном атеросклерозе, с другой стороны, показывают эффективность мексидола в повышении работоспособности, улучшении краткосрочной памяти и теменных комбинаторных функций.

Внедрение только «хирургической санации» не может полностью решить проблему прекращения ишемии мозга при стенозах брахиоцефальных артерий. Целесообразно использовать медикаментозное сопровождение хирургических вмешательств, в частности интенсивный курс мексидола. Использование мексидола в дозе 1000 мг в сутки в качестве антигипоксантажного обеспечения каротидной эндартерэктомии у больных со стенозирующим атеросклерозом экстрацеребральных артерий существенно уменьшает степень гипоксии мозга, позволяет сократить время операции, улучшает неврологический статус больных и выполнение ими психологических тестов в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cunningham EJ, Bond R, Mehta Z. The European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Long-term durability of carotid endarterectomy for symptomatic stenosis and risk factors for late postoperative stroke. *Stroke*. 2002;33:2658-2663. doi: 10.1161/01.str.0000034397.72390.d3
2. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Angiographically-defined collateral circulation and the risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. *Stroke*. 2000;31:128-132. doi: 10.1161/01.str.31.1.128
3. Свистов Д.В., Храпов К.Н. Периоперационный мониторинг при каротидной эндартерэктомии. *Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов*. СПб. 1997.
4. Ковалев С.В. Анестезиологическое обеспечение операций каротидной эндартерэктомии. Доступно по: <http://www.vanevski.com/FEEASeminars/seminar2/L36.ppt>. Ссылка активна на 01.12.15.
5. Чеснокова Н.П., Понукалина М.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. *Патогенез гипоксического некробиоза. Современные наукоемкие технологии*. 2006;7:32-40.
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии. им. С.С. Корсакова*. 2012;112:12:86-90.
7. Федин А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга. *Материалы конференции «Лечение ишемии мозга»*. М. 2001;5-23.
8. Головкин В.И., Жулев Н.М., Привалова М.А. Трехлетняя выживаемость больных пожилого и старческого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Вестник СПб МАПО*. 2011;1:3:54-58.
9. Гавриленко А.В., Караваев Б.И., Бондаренко А.В. Церебральная оксиметрия и каротидная эндартерэктомия: контроль уровня оксигенации головного мозга в период оперативного вмешательства и оценка его эффективности. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002;1:67-71.
10. Караськов А.М., Левичева Е.Н., Каменская О.В. Возможности церебральной оксиметрии в оценке эффективности коллатерального кровообращения головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010;6:37-41.
11. Карпенко А.А., Левичева Е.Н., Стародубцев В.Б. Оценка защиты мозга с помощью церебральной оксиметрии при операциях каротидной эндартерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011;1:113-117.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. *Неврологический журнал*. 2004;9:1:4-8.