

Клиническая оценка препарата мексидол при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы на этапах медицинской помощи

Обзор

В. А. Радушкевич

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из главных причин инвалидизации и смерти населения. Причем, механические повреждения центральной нервной системы не имеют тенденции к снижению в структуре заболеваний и травм. По данным ВОЗ частота встречаемости черепно-мозговой травмы ежегодно нарастает на 2%. В России ежегодно черепно-мозговую травму получают примерно 600 000 человек, из которых около 50 000 погибают и столько же становятся инвалидами. (Гусев Е. И., 2009). Смертность при ЧМТ тяжелой степени по разным оценкам колеблется от 10 до 25%, а при наиболее тяжёлых формах достигает 65–70%. У подавляющего большинства пострадавших (60%) в результате травмы наблюдается снижение работоспособности и инвалидизация (эпилептические припадки, энцефалопатия, парезы и параличи, нарушения речи и другие неврологические последствия).

Если обратиться к опыту, накопленному в благополучных европейских странах, то делается понятным, что при последовательном и систематическом подходе, направленном на устранение коренных предпосылок травматизма, таких как социально-экономические и экологические детерминанты можно существенно улучшить ситуацию

(Sethi D., Доклад ВОЗ. 2009). Для продвижения вперед по этому пути экспертами ВОЗ рекомендуется несколько точек приложения усилий. Одна из них — первичная профилактика и предоставление экстренной высококачественной травматологической помощи, начиная с догоспитального этапа (Sethi D., Доклад ВОЗ. 2009).

В настоящее время основной лечебной доктриной при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) является предупрежде-

ние вторичных повреждений мозга (ВПМ). Однако, большой процент пострадавших с ТЧМТ поступает в стационар с уже развившимися осложнениями травмы (дислокационный синдром, отек мозга и др.). Это значительно ухудшает прогноз, увеличивает продолжительность пребывания больного в стационаре, удорожает стоимость лечения.

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 (уже на догоспитальном этапе) нефармакологической и фармакологической нейропротекции.

Нефармакологическая нейропротекция это, прежде всего, устранение и профилактика гипоксии и гиперкапнии, стабилизация и поддержание гемодинамики, коррекция внутричерепного давления, противосудорожная терапия, обезболивание, оптимальное положение тела при транспортировке. И здесь, как правило, дискуссий не возникает, ибо понятно что, лишь при достижении удовлетворительных показателей дыхания, системного и церебрального кровотока имеет смысл использовать медикаментозную нейропротекцию.

Фармакологическая нейропротекция

При обсуждении целесообразности и эффективности использования для этих целей различных медикаментозных средств, споры часто бывают бурными.

Так, при лечении ЧМТ заманчивым выглядит снижение потребностей мозга в кислороде. Этот эффект

может быть достигнут использованием средств для нейровегетативной блокады, — так называемых «литических смесей» (Молчанов И., 1998).

Универсальными мерами профилактики и ликвидации внутричерепной гипертензии является применение седативных препаратов, снижающих объем спонтанных движений больного и уменьшающих внутригрудное, а значит, и венозное давление, а также использование антиконвульсантов при наличии судорожной активности (Горбачев В. И., 2010).

Использование гиперосмолярных препаратов (маннитол, гипертонические растворы хлористого натрия и др.) создает временный градиент осмотического давления между кровью и интерстициальным пространством мозга. Эта мера позволяет предупредить дислокацию мозга, но не вылечить отек, как обычно полагают (Царенко С. В., 2006).

В качестве мер фармакологической нейропротекции при ТЧМТ испытаны различные препараты, воздействующие на различные биохимические механизмы — антиоксиданты, антигипоксанты, стабилизаторы клеточных мембран, регуляторы холин- и допаминэргической активности мозга, сосудисто-активные вещества, гормоны.

Совместное применение таких лекарственных средств, как цитоколин и перфторан у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой (Емельянова Е. А., 2008; Клигуленко Е. Н., 2008) приводило к достоверному сокращению летальности, инвалидности, длительности комы, ускорению разрешения отека головного мозга, уменьшению сроков госпитализации, более быстрому восстановлению когнитивных функций.

Рациональную комбинацию представляют также пептидергические

средства, влияющие на гликолиз и нейротрансмиссию — семакс, церебролизин, актовегин, кортексин, (Калиничев А. Г., 2004; Афанасьев В. В., 2009).

Особый интерес вызывают инфузионные растворы для ургентной практики на основе fumarатов (муфасол), сукцинатов (реамберин), а также комбинированных сукцинатов (мексидол, цитофлавин, которые способны одновременно оказывать метаболотропное, синапотропное и антиоксидантное действия (Калиничев А. Г., 2007; Афанасьев В. В., 2009).

Для ургентной практики особый интерес вызывает отечественный, оригинальный нейропротектор Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), одновременно оказывающий метаболотропное, синапотропное и антиоксидантное действия. 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 восстанавливается функционирование цикла Кребса и энергосинтезирующая функция митохондрий, активируется синтез белка и нуклеиновых кислот. Обладая антиоксидантным действием, препарат ингибирует свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов, 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 опосредовано снижает внутричерепное давление, стабилизирует мозговой метаболизм. Мексидол обеспечивает реализацию адаптационных задач организма, реализует множественные эффекты на различных уровнях: антиоксидантный, антигипоксикантный, мембранопротекторный, церебропротекторный, транквилизирующий, антистрессовый, ноотропный, вегетотропный, противосудорожный.

О целесообразности применения орналопротектора мексидола в дозе 1200 мг/сутки в остром периоде со-

четанной ТЧМТ на большом клиническом материале сообщает Калиничев А. Г. (2007).

Исследования клинической эффективности Мексидола и его влияние на различные звенья патогенеза сочетанной ЧМТ провел В. В. Никонов, с соавторами (2006). У 88 пациентов с сочетанной ТЧМТ (нарушение сознания по шкале комы Глазго ниже 8 баллов) авторы исследовали клиническую эффективность и переносимость Мексидола, влияние этого препарата на основные показатели метаболизма, неврологический статус, состояние центральной и церебральной гемодинамики, активность процессов перекисного окисления липидов, степень выраженности эндогенной интоксикации, влияние на проницаемость гематоэнцефалического барьера, состояние мембран эритроцитов.

В результате проведенного исследования авторы делают вывод, что использование в комплексе интенсивной терапии ТЧМТ Мексидола оказывает выраженное положительное клиническое действие. Выяснилось, что имея в спектре своей фармакологической активности стрессопротективное, противовоспалительное, действие, а также способность ингибировать свободно-радикальные процессы, Мексидол способствует снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации у больных с ТЧМТ. Кроме того, показано мембранопротекторное действие Мексидола на гепатоциты, эритроциты, стабилизирующее действие на проницаемость гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков и, как следствие, уменьшение угрозы вторичного повреждения нейронов. Изучая у пострадавших от ТЧМТ особенности системного и церебрального кровообращения, авторы нашли, что нарушения церебральной гемодинамики, которые регистрировались у пострадавших в первые дни после травмы, не были обусловлены снижением сердечного выброса и общего сосудистого тонуса, а были связаны с нарушением тонуса только мозговых сосудов, которые вызвала травма. Используя Мексидол в комплексе интенсивной терапии ТЧМТ авторы отметили достоверное улучшение показателей церебрального кровотока уже в первые дни пост-

травматического периода. Проявление комбинированного антигипоксического, антиоксидантного, мембраностабилизирующего и вазоактивного действий Мексидола объясняет более раннее восстановление вегетативных и когнитивных функций у пациентов с сочетанной ТЧМТ.

Подводя итоги изучения применения Мексидола в комплексе интенсивной терапии сочетанной ТЧМТ, авторы отмечают, что спектр его клинической активности охватывает большинство звеньев патогенеза травматической болезни, улучшая ее течение и прогноз.

В отдельном исследовании Никонов В. В. с соавт. (2006) изучали патогенетические аспекты комбинированного применения Мексидола и ангиопротектора L-лизина эсцината у больных с тяжелой ЧМТ. Акцентом исследования являлось определение эффективности предложенной схемы противоотечной терапии у 48 пациентов с ТЧМТ (от 4 до 7 баллов по шкале комы Глазго). Верификация отека головного мозга проводилась в динамике с помощью ядерно-магнитно-резонансной томографии, офтальмоскопии, интраоперационной тонометрии внутричерепного давления, а также клинических данных. Авторы нашли, что раннее комбинированное применение Мексидола и ангиопротектора L-лизина эсцината у больных с тяжелой ЧМТ способствует устранению и профилактике отека головного мозга, стабилизации витальных функций пациента и снижению летальности.

Изучение влияния Мексидола на оксидантный стресс у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой проведено Говоровой Н. В. (2006). Обследовано 114 пациентов с тяжелой ЧМТ (8 баллов и менее по шкале комы Глазго). Исследовалась функциональная активность мозга на основе ЭЭГ (аппарат Микролюкс). Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантных систем (АОС) оценивали по уровню восстановленного глутатиона и глутатионредуктазы в эритроцитах на протяжении первых 9 дней посттравматического периода. В основной группе наблюдений на фоне применения Мексидола зарегистрирован прирост амплитуды ЭЭГ уже с 3–4 суток после травмы. На про-

тяжении всего периода наблюдения наличия патологических комплексов и пароксизмальной активности в этой группе не наблюдалось. Введение Мексидола в дозе 1200 мг/сутки с первых суток после травмы предотвращало резкую активацию ПОЛ и истощение АОС. Это сопровождалось более ранним разрешением посттравматической энцефалопатии и восстановлением сознания. Эти больные требовали меньших доз седативных препаратов и анксиолитиков. У них раньше восстанавливалось самостоятельное дыхание по сравнению с контрольной группой.

Клиническая оценка эффективности Мексидола при лечении ЧМТ дана Акшулаковым С. К. с соавторами (2006). У 105 пациентов до и после курса лечения Мексидолом на основе комплексного подхода оценивалась неврологическая симптоматика, лабораторные данные, биоэлектрическая активность головного мозга, церебральная гемодинамика, морфологические и функциональные изменения мозга. Из общего количества пострадавших 69 пациентов были с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести, 36 больных с ушибами головного мозга тяжелой степени в сочетании с травматическими внутримозговыми гематомами. Контрольная группа пациентов, состояла из 30 больных, имевших аналогичные травмы, при лечении которых использовали лишь традиционный комплекс медикаментозного лечения, включавший в себя метаболические, ноотропные и сосудистые препараты. В основной группе Мексидол применялся внутривенно, капельно по 400 мг на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия ежедневно в течение 15 дней, с последующим переходом на пероральный прием по 125 мг три раза в день в течение 1,5 месяцев. Положительный клинический эффект Мексидола был отмечен у 80% пациентов в течение первых 8–12 дней лечения. Авторы отметили, что обладая высоким лечебным действием, Мексидол не оказывает побочных эффектов, свойственных многим другим нейропротекторным препаратам. Так, в противоположность ноотропным препаратам при использовании Мексидола не наблюдается активирующего действия, нарушений сна и повышения судорожной готовности.

В противоположность анксиолитикам Мексидол не оказывает седативного и амнезирующего действия, а наоборот, обладает позитивным влиянием на память, внимание и ориентацию, которые оценивались по шкале — MMSE (MiniMental State Examination). Обладая высоким лечебным эффектом, Мексидол не вызывает побочных проявлений, что свидетельствует о его безопасности и значительно расширяет возможности применения. В период применения Мексидола исследование биоэлектрической активности головного мозга проводилось в динамике. Была отмечена общая для всех больных тенденция — увеличение амплитуды высокочастотной составляющей ЭЭГ и снижение выраженности межполушарной асимметрии, уменьшения индекса медленной активности. Нормализация ЭЭГ наблюдалась в исследуемой группе у 64% пациентов на 14 сутки после травмы. В контрольной группе регресс патологических изменений на ЭЭГ в эти сроки отмечался лишь у 33% пациентов. Учитывая вышесказанное, авторы заключают, что применение Мексидола оправдано и патогенетически обосновано при лечении пострадавших с ушибами головного мозга в остром периоде, в связи с отчетливым антигипоксическим, противоишемическим и ноотропным действием препарата.

Появление отечественного экономически доступного нейропротектора Мексидола, представляет также интерес для применения в условиях бригад СМП, поскольку клиническая эффективность данного препарата коррелирует со временем начала его применения.

Эффективность мексидола на догоспитальном и раннем госпитальном этапах оказания медицинской помощи при ТЧМТ у взрослых изучена Ткаченко Н. В. с соавт. (2009), Радужкевичем В. Л., Барташевичем Б. И. (2011).

Применение мексидола при ТЧМТ на догоспитальном этапе оправдано, прежде всего тем, что клиническая эффективность данного препарата при церебральной недостаточности различного генеза (инсульт, черепно-мозговая травма, эпилептический статус и др.) максимальна при неотложном или раннем его применении. Актуальность данного исследования особенно воз-

росла в связи с тем, что с недавнего времени мексидол вошел в утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (№ 445 н от 11 июня 2010 года) регламент оснащения выездных бригад скорой медицинской помощи лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения.

На этапе оказания СМП 33 пострадавшим с ТЧМТ мексидол в использовался в дозе 250 мг внутривенно болюсно за 5–7 минут. Этим же больным в отделении общей реанимации стационара мексидол применяли в дозе 1000 мг в сутки 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.

В качестве контрольной группы были пациенты с ТЧМТ (264), получавшие на догоспитальном и госпитальном этапах сопоставимую интенсивную терапию, но без мексидола.

Было установлено, что применение мексидола на догоспитальном и раннем госпитальном этапах медицинской помощи приводит к изменению числовых характеристик исследуемых признаков: АД, ЧСС, ЧДД, SatO₂, ШКГ, Шкала Orgogozo, количество койко-дней, летальность.

Динамика анализируемых показателей при использовании мексидола приведена в таблице 1.

Оценивая динамику показателей АД сист., ЧСС, ЧДД (см. табл. 1), можно утверждать, что каких-либо принципиальных изменений в соматическом статусе после введения мексидола не происходит. По другим же показателям, при вторичном осмотре после введения мексидола (через 10–20 минут) наблюдается ряд отличий. Сатурация кислорода увеличивается с $86,97 \pm 4,77\%$ до $92,06 \pm 3,84\%$ (в контрольной группе при вторичном осмотре остается на низком уровне — $85,11 \pm 2,32\%$). По ШКГ уменьша-

Таблица 1

Динамика анализируемых показателей при использовании мексидола на догоспитальном и раннем госпитальном этапах

Показатели	Группа		
	Пациенты, получавшие мексидол на этапе СМП (первичный осмотр)	Пациенты, получавшие мексидол на этапе СМП (вторичный осмотр)	Контрольная группа
1	2	3	5
АД сист., мм рт ст. (догоспитальный этап)	120,25±5,6	122,74±7,4	127,21±10,43
ЧСС в мин. (догоспитальный этап)	91,66±8,3	90,72±20,5	95,31±19,62
ЧДД в мин. (догоспитальный этап)	22,75±6,86	23,52±7,43	21,14±5,11
SaO ₂ в% (догоспитальный этап)	86,97±4,77	92,06±3,84*	85,11±2,32
ШКГ в баллах (догоспитальный этап)	7,61±0,82	8,8±0,83*	7,11±0,78
Шкала Orgogozo в баллах (догоспитальный этап)	87,44±1,64	92,86±0,9*	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
Количество койко-дней (госпитальный этап)	13,9±3,95*		18,62±1,03
Летальность (госпитальный этап),%	33,3**		43,29

Примечание: 1). Первичный осмотр (исходное состояние) проводился в первые минуты контакта с пациентом; 2). Вторичный осмотр проводился через 10–15 минут после первичного; 3). * — $p < 0,05$ по сравнению с первичным осмотром; 2). ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

ется степень угнетения сознания с $7,61 \pm 0,82$ до $8,8 \pm 0,83$ баллов (в контрольной группе при вторичном осмотре — $7,11 \pm 0,78$ баллов). По шкале Orgogozo также наблюдается регресс очаговой неврологической симптоматики с увеличением количества баллов с $87,44 \pm 1,64$ до $92,86 \pm 0,9$ (в контрольной группе при вторичном осмотре количество баллов — $85,44 \pm 1,62$).

По субъективной оценке персонала СМП у 29,7% пациентов имелась положительная динамика состояния (в контрольной группе — (9,09%), состояние без динамики — у 70,3% (в контрольной группе 89,81). Отрицательной динамики при использовании мексидола не наблюдалось (в контрольной группе — у 1,1%).

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что применение мексидола при ТЧМТ на догоспитальном этапе у большинства больных сопровождается улучшением в неврологическом статусе 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 этапе приводит к уменьшению количества койко-дней по срав-

нению с контрольной группой с $18,6 \pm 1,0$ до $13,9 \pm 3,9$, а 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.

Список литературы

1. Актуальные вопросы интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы на догоспитальном этапе // В. И. Горбачев [и др.] // *Скорая медицинская помощь*. — 2010. — № 2. — С. 18–23.
2. Акшулаков С. К., Макимова Г. С., Махамбетов Е. Т. и др. Оценка эффективности препарата мексидол в лечении ушибов головного мозга. *Неврология и нейрохирургия Казахстана* 2006; 2 (6): 8–10
3. Афанасьев В. В. Догоспитальная цитопротекция. Старая проблема — новые грани // В. В. Афанасьев, И. Ю. Лукьянова, А. Г. Мирошниченко // *Скорая медицинская помощь*. — 2009. — № 4. — С. 39–53.
4. Говорова Н. В. Влияние мексидола на оксидантный стресс у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 2006; приложение 1, 180–182.
5. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И. *Неврология и нейрохирургия*. М: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2009.
6. Действие кортексина на иммунную систему пострадавших в остром периоде тяжелой сочетанной черепно-мозговой и торакальной травмы // А. Г. Калинин [и др.] // *Нейроонкология. Травма нервной системы: материалы ежегод. науч.-практ. конф.* — Омск, 2004. — С. 137–139.

7. Емельянова Е. А. Использование перфторана и цитиколина для нейропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Е. А. Емельянова // *Материалы Всероссийского Конгресса анестезиологов и реаниматологов* / под ред. Ю. С. Полушина. — СПб., 2008. — С. 150–150.
8. Клигуленко Е. Н. Влияние фармакологической нейропротекции на исход острой тяжелой черепно-мозговой травмы // Е. Н. Клигуленко, Е. А. Емельянова // *Сб. материалов Всероссийского Конгресса анестезиологов и реаниматологии* / под ред. Ю. С. Полушина. — СПб., 2008. — С. 151–152.
9. Молчанов И. В. Интенсивная терапия больных с повреждениями головного мозга // И. В. Молчанов // *Материалы 6 Всероссийского Съезда анестезиологов и реаниматологов* — М., 1998. — С. 534.
10. Никонов В. В., Павленко А. Ю. Патогенетические аспекты комбинированного применения L-лизина эсцината и Мексидола при травматическом отеке головного мозга. *Медицина неотложных состояний* 2006; 4 (5): 71–72
11. Никонов В. В., Павленко А. Ю., Волкова А. Ю. О клиническом исследовании препарата «Мексидол» у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой при лечении острого и раннего периода травматической болезни. *Отчет*. Харьков, 2006, 1–13
12. Протокол оказания помощи пострадавшим с изолированной и сочетанной тяжелой черепно-мозговой травмой на догоспитальном этапе: метод. реком. / А. Г. Калинин [и др.] // *Вестник медицины катастроф*. — Омск. — 2007. — № 3 (39). — С. 31–41.
13. Радушкевич В. Л., Барташевич Б. И. *Реанимация и интенсивная терапия для практикующего врача*. М: МИА; 2011.
14. Ткаченко Н. В., Кудряшова В. В. Использование нейропротекторов при оказании медицинской помощи пострадавшим с тяжелой черепно-мозговой травмой на догоспитальном этапе // *Вестн. молодежного инновационного центра*, Воронеж, 2009. — С. 125–126.
15. Царенко С. В. Протокол диагностики и лечения тяжелой черепно-мозговой травмы // С. В. Царенко, С. С. Петриков, В. В. Вахницкая // *Анестезиология и реаниматология*. — 2006. — № 6. — С. 60–72.
16. Sethi D. Доклад о профилактике детского травматизма в Европе. Европейское региональное бюро ВОЗ // D. Sethi. — Copenhagen, 2009. — P. 98. (<http://www.euro.who.int>)



МЕКСИДОЛ®

Возрождает
**ЭНЕРГИЮ
ЖИЗНИ**

**Эталон антиоксидантной
нейропротекции**

Применение Мексидола®
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

Черепно-мозговая травма и ее последствия

Легкие когнитивные расстройства
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и
неврозоподобных состояниях

В клинической практике с 1996 года

