

## Использование нового антиоксиданта Мексидола в интенсивной терапии ишемических инсультов

С.В. Астраков, С.С. Рабинович, В.И. Ярохно, Е.С. Рабинович, М.А. Сычева  
Городская клиническая больница №34, г. Новосибирск, Россия

Инсульты становятся все более значимой причиной заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире насчитывается 5,5 миллионов фатальных исходов, связанных с инсультами [1]. Основные механизмы вторичного повреждения головного мозга и основные факторы риска в настоящее время установлены. Но это не привело к созданию исчерпывающего протокола лечения. Стандартов, основанных на доказательствах I класса, в нейрореаниматологии нет. Современное лечение инсультов преимущественно базируется 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. К сожалению, далеко не всегда это так. И существующий высокий уровень летальности подтверждает это.

Дискутируемым направлением интенсивной терапии является использование антиоксидантов. Известна точка зрения, что препараты этой группы не доказали своей эффективности в рандомизированных проспективных исследованиях. Однако углубленное изучение роли окислительного стресса в повреждении мозга дает основание считать купирование его ключевым направлением интенсивной терапии в нейрореаниматологии.

Наибольший интерес в этом отношении представляет новый антиоксидант отечественного производства мексидол. Его способность уменьшать выраженность процессов перекисидации была ранее неоднократно показана [2]. Логично ожидать, что реализация этой способности инициирует последовательные саногенные реакции, направленные на восстановление интегративной способности поврежденного головного мозга.

Изучение некоторых феноменологических эффектов воздействия мексидола было целью настоящей работы, имеющей пилотный характер.

### Материалы и методы

В отделении нейрореанимации ГКБ №34 г. Новосибирска исследование было проведено у 60 больных в остром периоде ишемического инсульта. Средний возраст больных 64 года. Состояние больных оценивалось по шкале ком Глазго (ШКГ) и на момент поступления было от 8 до 10 баллов. Диагноз верифицировали с помощью современных методов нейровизуализации (ЯМР-томограф Tomicon BMT 1100 "Bruker", Гос. регистрация № 86451/39, (Germany), рентгеновский томограф СРТ 1010, Гос. регистрация № 345/38, НПО, Киев). Параметры мозгового кровотока оценивали методом ультразвуковой транскраниальной доплерографии (транскраниальный доплерограф MultiDop-T DWL, Гос. регистрация № 0035, Electronische Systeme GmbH). Оценка системы гемостаза включала исследование уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Определяли темп регресса очаговой неврологической симптоматики. Исследование проводили в 1, 3 и 5-7 сутки после поступления больного. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Дизайн - проспективное исследование. "Ослепление" при использовании мексидола не проводилось. Методика рандомизации: Реанимационные койки были разделены на четные и нечетные. Больных в случайном порядке госпитализировал дежурный врач, не принимавший решения о назначении или не назначении мексидола. Больные, госпитализированные на нечетную реанимационную койку, получали стандартно принятую в отделении терапию (группа I, n=30). Больные, госпитализированные на четную реанимационную койку, дополнительно получали в комплексе интенсивной терапии мексидол ("Фармасофт", Россия) (группа II, n=30).

Стандартная интенсивная терапия включала следующие основные направления:

- 1) активация ведущих антиноцицептивных систем головного мозга (опиоид-, адрен-, ГАМК-ергических),
- 2) блокада первичных повреждающих реакций протеолиза и ПОЛ,
- 3) нейровегетативная блокада при ирритативных процессах,
- 4) инотропная поддержка - стабилизация уровня системного артериального давления в пределах, в которых сохраняется ауторегуляция мозгового кровотока,
- 5) респираторная поддержка при  $SpO_2 < 90\%$  - ингаляция  $O_2$  или протезирование функции внешнего дыхания при оценке по ШКТГ < 8 баллов,
- 6) проведение ИВЛ в режиме нормовентиляции,
- 7) гидратация в режиме возмещения физиологических потребностей,
- 8) раннее энтеральное питание (не менее 2000 ккал/сутки),
- 9) при неэффективности вышеизложенных мер - управляемая гипервентиляция под контролем  $PetCO_2$  и фармакологическая дегидратация под контролем ЦВД и гематокрита.

**Мексидол** использовали с первых суток госпитализации больных в нейрореанимационное отделение. Путь введения - внутривенно капельно в 100 мл 0,9% раствора хлористого натрия. Дозы - 400-600 мг в сутки с интервалом 8-12 часов. Курс лечения - 7-10 суток.

Результаты исследований и обсуждение

При исследовании системы гемостаза в острейшем периоде ишемического инсульта были выявлены значительные нарушения у больных обеих групп. Отмечалось статистически значимое повышение уровня РФМК, в среднем до  $22 \pm 3,8$  мг% (норма 0-4 мг%) и повышение уровня фибриногена крови в среднем до  $6 \pm 1,9$  г/л (норма 2-4 г/л), что прямо коррелировало с тяжестью состояния и объемом поражения головного мозга. Подобные изменения отражали развитие локального ДВС-синдрома вследствие ишемического поражения ткани головного мозга и капиллярного эндотелия, являющегося морфологической основой гематоэнцефалического барьера. Мембранодестабилизирующие процессы вследствие избыточной активности ПОЛ обуславливали многофакторный характер поражения ЦНС. Сущность его заключалась в одновременном поражении мембран нейронов, форменных элементов крови и гистогематических барьеров. Локальные изменения неизбежно и быстро генерализовывались. Анализ тромбозаграммы выявлял истощение фибринолитической системы. Фибрин-мономерные ком-

плексы вызывали блокаду как церебральной, так и системной микроциркуляции с инициированием системной воспалительной реакции и органной недостаточности.

У 9 больных I группы зарегистрировано развитие неолигурической формы острой почечной недостаточности (ОПН) с повышением уровня креатинина более 250 мкмоль/л. В I группе умерло 11 больных (летальность 36,6%). На аутопсии у 6 умерших была выявлена геморрагическая трансформация ишемических очагов. При этом антикоагулянты в комплекс интенсивной терапии не включались. Это подтверждает значимость микроциркуляторных нарушений в процессах пато- и танатогенеза. У больных с неблагоприятным исходом отмечалось возрастание уровня РФМК и фибриногена (на 15% на 3 сутки и на 25% на 5-7 сутки от исходного уровня). В случаях благоприятного исхода уровень РФМК к 7 суткам снижался в среднем до  $14 \pm 3,6$  мг%, уровень содержания фибриногена в крови снижался до  $4 \pm 1,2$  г/л.

У больных II группы в комплекс интенсивной терапии с первых суток включали **мексидол**. Исследование уровня тромбинемии показало, что выраженность локального ДВС-синдрома была меньшей при фармакологической коррекции окислительного стресса. Темп снижения содержания РФМК и фибриногена в крови был выше, чем у больных I группы (на 28% на 3 сутки и на 35% к 7 суткам от исходного уровня). К 7 суткам уровень РФМК у выживших больных снижался в среднем до  $8 \pm 2,7$  мг%, уровень фибриногена снижался до нормальных значений. Различия в темпе и уровне снижения маркеров ДВС-синдрома у больных I и II групп были статистически значимыми ( $p=0,01$ ). Явления ОПН были зарегистрированы у 4 больных II группы. При этом почечная недостаточность носила также неолигурический характер, однако уровень креатинина крови не превышал 150 мкмоль/л. Летальный исход зарегистрирован у 8 больных (26,6%) II группы. На аутопсии не было выявлено случаев геморрагической трансформации ишемических очагов. Исследование значений РФМК и фибриногена у умерших больных II группы выявило возрастание их, как и больных I группы.

Следует отметить, что при обширном полусферном ишемическом поражении включение **мексидола** в комплекс интенсивной терапии не имело клинически значимого положительного эффекта, а исход инсульта определялся поражением жизненно важных центров регуляции гомеостаза. Сохранялся стойкий неврологический дефицит и когнитивные нарушения, резистентные к фармакологическому воздействию.

Анализ возможного механизма действия мексидола позволяет считать, что нейропротективный эффект препарата при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС обусловлен его влиянием на биологические мембраны. Изменения их фосфолипидного состава под воздействием мексидола ассоциируются с активацией мембрансвязанных комплексов и увеличением пластичности и текучести мембран. Клеточный энергетический обмен адаптируется к дефициту кислорода. Важно, что указанные механизмы позволяют стабилизировать биологические мембраны не только нейронов, но и клеток крови. Подавляется агрегация и адгезия тромбоцитов и лейкоцитов. Повышается пластичность эритроцитов. Улучшаются реологические свойства крови. Это способствует устранению церебральной циркуляторной гипоксии. Мексидол способен оказывать церебральный вазодилатационный эффект, снижает показатели мозгового сосудистого сопротивления, 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 I группы (n=9) выявлено повышение систолической линейной скорости мозгового кровотока (ЛСК) в бассейне средней мозговой артерии до  $170 \pm 23,4$  см/сек, сохраняющееся в течение не менее 2 недель после мозговой катастрофы. Индекс Линдегарда (Lindengaard K., Nornes H., 1988) был более 6, что свидетельствовало о наличии выраженного ангиоспазма. Длительность этого состояния также была не менее двух недель. Пульсативный индекс у больных I группы превышал значение 1,8, что свидетельствовало о клинически значимой внутричерепной гипертензии (ВЧГ). Исследование параметров мозгового кровотока у больных II группы (n=12) на фоне применения мексидола показало снижение ЛСК до уровня стресс-нормы ( $108 \pm 21,6$  см/сек) на 3-5 сутки лечения. Индекс Линдегарда не превышал значения 3, что свидетельствовало о наличии умеренно выраженного ангиоспазма. Разрешение его наступало в течение 8-12 суток. Пульсативный индекс не превышал значения 1,1, что свидетельствовало об отсутствии признаков выраженной ВЧГ.

Вычисление расчетным методом перфузионного давления головного мозга  $[(0,84BP + 0,86CO_2 + 0,09VD + 0,93Pi) - 41,5]$  (BP - среднее артериальное давление,  $CO_2$  - давление углекислого газа в конце выдоха, VD - диастолическая скорость мозгового кровотока, Pi - пуль-

сативный индекс, 41,5 - коэффициент)), показало, что к 5 суткам интенсивной терапии оно составило в среднем  $63 \pm 4,7$  мм рт ст у больных I группы и  $75 \pm 3,9$  мм рт ст у больных II группы.

Выявленные благоприятные сдвиги параметров мозгового кровотока у больных II группы свидетельствуют, что купирование окислительного стресса способствуют нормализации метаболизма мозга. На фоне лечения мексидолом у больных II группы зарегистрировано более быстрое восстановление интегративной способности головного мозга. Оно заключалось в более полном и более быстром регрессе нарушений сознания и очаговой симптоматики. Оценка по шкале ком Глазго у выживших больных I группы возрастала с 5-7 суток и достигала уровня умеренного оглушения на 9-10 сутки лечения. У больных II группы повышение уровня сознания зарегистрировано с 3-5 суток. Уровень умеренного оглушения достигался в среднем к 7 суткам лечения. При переводе в профильное отделение сила в паретичных конечностях у больных II группы была в среднем на 1,5 балла выше, чем у больных I группы.

Включение мексидола в комплекс интенсивной терапии способствовало более раннему, чем в контрольной группе выходу из состояния сосудистого психоза. Достоверно раньше ( $2,1 \pm 0,52$  сут.) у этих больных удавалось отказаться от фармакологической плегии, мер медицинского стеснения и строгого надзора. Нормализация ночного сна у больных II группы достигалась без применения седирующих и снотворных средств. У больных I группы имелась необходимость введения сибазона и феназепама в средних дозах 20 мг/сут и 3 мг/сут соответственно.

Применение мексидола не сопровождалось снижением двигательной активности больных на фоне устранения продуктивной психической симптоматики. Это является профилактикой синдрома деафферентации, пролежней, застойной пневмонии, венозного стаза, флеботромбозов.

Аллергических реакций при использовании мексидола не зарегистрировано. Из побочных эффектов следует отметить появление дурноты и тошноты при быстром болюсном введении высоких доз мексидола у некоторых больных. Этот эффект был устранен переходом на капельное введение препарата.

## Выводы

1. Включение мексидола в комплекс интенсивной терапии у больных с ишемическим инсультом способствует купированию локального

ДВС-синдрома и профилактирует вторичное повреждение головного мозга и генерализацию системной воспалительной реакции.

2. Положительное мембранотропное действие **мексидола** оптимизирует параметры мозгового кровотока, улучшает венозный отток из полости черепа и опосредованно повышает перфузионное давление головного мозга.

3. **Мексидол** способствует ускоренному восстановлению интегративной способности го-

ловного мозга, что клинически проявляется в более быстром разрешении неврологического дефицита.

4. Таким образом, **мексидол**, как препарат, обладающий многофакторным нейропротекторным эффектом, может быть рекомендован для включения в схему интенсивной терапии у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

5. Эффективная доза **мексидола** составляет 400-600 мг/сутки.

## Литература

1. Вольф Ч.Д. Организация медицинской помощи при инсульте: европейский опыт // 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 - Москва, 2002. - 13 с.
3. Lindengaard K., Nornes H. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage investigated by means of transcranial doppler ultrasound // Acta Neuroch. (Wien). -1988. - Vol. 42. - P. 81-84.