

# 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, Новосибирск

## Use of the New Antioxidant Mexidole in Intensive Care for Ischemic Attacks

S. V. Astrakov, S. S. Rabinovich, V. I. Yarokhno, V. I. Rabinovich, M. A. Sycheva

City Clinical Hospital No. 34, Novosibirsk

Исследование было проведено у 60 больных в остром периоде ишемического инсульта. 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. Темп снижения содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена в крови был выше, чем у больных не леченных мексидолом. К 7 суткам уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов у выживших больных снижался в среднем до  $8 \pm 2,7$  мг%, уровень фибриногена снижался в среднем до 2–4 г/л. Мексидол оптимизирует параметры мозгового кровотока, улучшает венозный отток из полости черепа и может быть рекомендован для включения в схему интенсивной терапии у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

The study was conducted in 60 patients with acute ischemic attack. Mexidole included into a complex of intensive care in patients with stroke promoted the abolishment of local disseminated intravascular coagulation and prevented secondary cerebral lesion and the generalization of a systemic inflammatory reaction. The rate of a reduction in the blood levels of soluble fibrin-monomer complexes and fibrinogen was higher than that in mexidole-untreated patients. By day 7, the levels of soluble fibrin-monomer complexes and fibrinogen in survivors decreased on average to  $18.0 \pm 2.7$  mg% and to 2–4 g/l, respectively. Mexidole optimizes the parameters of cerebral blood flow, improves venous outflow from the cranial cavity, and may be recommended for its inclusion into the intensive treatment regimen in patients with cerebrovascular diseases.

Инсульты становятся все более значимой причиной заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире насчитывается 5,5 миллионов фатальных исходов, связанных с инсультами [1]. В настоящее время установлены механизмы вторичного повреждения головного мозга и основные факторы риска. Но это не привело к созданию исчерпывающего протокола лечения. Стандарты, основанные на доказательствах 1 класса, в нейрореаниматологии отсутствуют. 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. 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 его купирование ключевым направлением интенсивной терапии в нейрореаниматологии.

Наибольший интерес представляет новый антиоксидант отечественного производства — мексидол. Он способен уменьшать выраженность процессов перекисидации [2]. Логично ожидать, что реализация этой способности инициирует последовательные саногенные реакции, направленные на восстановление интегративной способности поврежденного головного мозга.

Цель настоящей работы — изучение некоторых феноменологических эффектов воздействия мексидола.

### 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. Исследова-

ние проводили в 1-е, 3-и и 5-е–7-е сутки после поступления больного. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-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 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  $S_pO_2 < 90\%$  — ингаляция  $O_2$  или протезирование функции внешнего дыхания при оценке по ШКГ < 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 и обсуждение

В остром периоде ишемического инсульта были выявлены значительные нарушения системы гемостаза 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 эндотелия капилляров, 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 подвергались генерализации. Анализ тромбоэластограммы выявлял истощение фибринолитической системы. Фибрин-мономерные комплексы вызывали блокаду как церебральной, так и системной микроциркуляции.

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 выявлены кровоизлияния в зоне ишемии головного мозга. 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% к 3-м суткам и на 25% к 5–7-м суткам от исходного уровня). В случаях благоприятного исхода уровень РФМК к 7 суткам снижался в среднем до  $14 \pm 3,6$  мг%, а уровень содержания фибриногена в крови — до  $4 \pm 1,2$  г/л.

У больных II группы в комплекс интенсивной терапии с первых суток включали мексидол. Исследования показали, 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% к 3-м суткам и на 35% к 7-м суткам от исходного уровня). К 7 суткам уровень РФМК у выживших больных снижался в среднем до  $8,0 \pm 2,7$  мг%, а уровень фибриногена — до нормальных значений. Различия в темпе и уровне снижения маркеров ДВС-синдрома у больных I и II групп были статистически значимыми. Явления ОПН были зарегистрированы у 4-х 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 геморрагий в очагах ишемии мозга. Исследование значений РФМК и фибриногена у умерших больных II группы выявило их возрастание, как и у умерших 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 текуче-

сти 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. Препарат оказывает церебральный вазодилатационный эффект, снижает показатели мозгового сосудистого сопротивления, способствует оттоку крови в мозговые вены. В результате чего 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 2-х недель после мозговой катастрофы. Индекс Линденгарда (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 ( $108 \pm 21,6$  см/сек) на 3–5-е сутки лечения. Индекс Линденгарда не превышал значения 3, что свидетельствовало о наличии умеренно выраженного ангиоспазма. Разрешение его наступало в течение 8–12-и 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, где BP – среднее артериальное давление,  $CO_2$  – давление углекислого газа в конце выдоха, VD – диастолическая скорость мозгового кровотока, Pi – пульсативный 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 способствует нормализации метаболизма мозга. На фоне лечения мексидолом у больных II группы зарегистрировано более быстрое восстановление интегративной способности головного

мозга, заключающееся в регрессе нарушений сознания и очаговой симптоматики. Оценка по шкале ком Глазго у выживших больных I группы возрасла с 5–7-х суток и достигала уровня умеренного оглушения на 9–10-е сутки лечения. У больных II группы повышение уровня сознания зарегистрировано с 3–5-х суток. Уровень умеренного оглушения достигался в среднем к 7-м 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 пlegии, мер медицинского стеснения и строгого надзора ( $p=0,03$ ). Нормализация ночного сна у больных II группы достигалась без применения седативных и снотворных средств. У больных I группы имела необходимость введения сибазона и феназепама в средних дозах 20 мг/сут и 3 мг/сут, соответственно.

Применение мексидола не сопровождалось снижением двигательной активности больных и являлось профилактикой синдрома деафферентации, пролежней, застойной пневмонии, венозного стаза, флелотромбозов.

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

## Выводы

1. Включение мексидола в комплекс интенсивной терапии у больных с ишемическим инсультом способствует купированию локального ДВС-синдрома и предупреждает вторичное повреждение головного мозга.

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

3. Мексидол способствует ускоренному восстановлению интегративной способности головного мозга, что клинически проявляется в более быстром разрешении неврологического дефицита.

4. Мексидол, как препарат, обладающий многофакторным нейропротекторным эффектом, может быть рекомендован для включения в схему интенсивной терапии у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Эффективная доза мексидола составляет 400–600 мг/сутки.

## Литература

1. Вольф Ч. Д. Организация медицинской помощи при инсульте: европейский опыт. Сб. науч. тр. междунар. конф. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению нейродегенеративных заболеваний. Новосибирск; 2003: 21–25.
2. Миронов Н. В., Шмырев В. И., Горяйнова И. И., Миронов И. Н. Первичная и вторичная профилактика ишемических инсультов. М.; 2002.
3. Lindengaard K., Nornes H. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage investigated by means of transcranial doppler ultrasound. Acta Neuroch. (Wien); 1988; 42: 81–84.

Поступила 16.05.05

**План научно-практических мероприятий ГУ НИИ общей реаниматологии  
и других учреждений Российской АМН и Минздравсоцразвития РФ  
по проблемам в области анестезиологии и реаниматологии  
во втором полугодии 2005 года**

**ИЮНЬ**

Всероссийская конференция  
«Скорая медицинская помощь 2005»  
*Место проведения, организация,  
ответственная за проведение (адрес, телефон)*  
г. Санкт-Петербург Санкт-Петербургский  
НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе  
192242, г. Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, 3,  
тел./факс (812) 174-87-66, 109-60-90  
Северо-Западное отделение РАМН,  
Санкт-Петербургская медакадемия ПО  
*Время проведения*  
1–3 июня, 3 дня

Всемирный конгресс военной медицины  
*Место проведения, организация,  
ответственная за проведение (адрес, телефон)*  
г. Санкт-Петербург СЗО РАМН, Военно-медицинская  
академия им. С. М. Кирова Минобороны РФ,  
195009, г. С-Пб., ул. Лебедева, 6, тел. (812) 248-32-63  
*Время проведения*  
июнь

**АВГУСТ**

II Международный конгресс по респираторной поддержке  
*Место проведения, организация,  
ответственная за проведение (адрес, телефон)*  
г. Красноярск, Управление здравоохранения  
администрации Красноярского края  
660017, г. Красноярск, ул. Красной Армии, 3,  
тел. (3912) 23-98-09, ф. 22-10-07  
*Время проведения*  
18–20 августа, 3 дня

**СЕНТЯБРЬ**

5-я Норвежско-Карельская конференция  
по респираторной медицине и пульмонологии  
*Место проведения, организация,  
ответственная за проведение (адрес, телефон)*  
г. Петрозаводск, Карельский научно-медицинский  
Центр СЗО РАМН, ПетрГУ  
186640, г. Петрозаводск, пр-т Ленина, 33, тел. (8142) 76-44-58  
*Время проведения*  
сентябрь, 2 дня

**ОКТАБРЬ**

Симпозиум «Острое повреждение легких  
(патогенез, патологическая анатомия)»  
*Место проведения, организация,  
ответственная за проведение (адрес, телефон)*  
г. Москва, ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН,  
107031, г. Москва, ул. Петровка, д.25, стр. 2., 209-96-77,  
E-mail: niioram@mediann.ru  
*Время проведения*  
октябрь, 1 день

41-й ежегодный семинар  
«Актуальные проблемы медицины  
критических состояний»  
*Место проведения, организация,  
ответственная за проведение (адрес, телефон)*  
г. Петрозаводск, Карельский научно-медицинский  
Центр СЗО РАМН, ПетрГУ  
186640, г. Петрозаводск, пр-т Ленина, 33,  
тел. (8142) 76-44-58,  
E-mail: zilber@karelia.ru  
*Время проведения*  
октябрь, 2 дня

1-я международная конференция  
«Проблема безопасности в анестезиологии»  
*Место проведения, организация,  
ответственная за проведение (адрес, телефон)*  
г. Москва, Российский НЦ хирургии РАМН,  
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2,  
тел. 248-15-93, 248-07-52,  
факс: 246-89-88  
*Время проведения*  
4–5 октября

Конференция «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция»  
*Место проведения, организация,  
ответственная за проведение (адрес, телефон)*  
г. Москва, ГУ НИИ общей патологии  
и патофизиологии РАМН,  
125315, Москва, ул. Балтийская, 8,  
тел. 155-47-09; 151-18-01; 151-96-64;  
факс: 151-17-56;  
E-mail: ldruk@mail.ru  
*Время проведения*  
10–12 октября, 3 дня