

ДВАДЦАТИПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

В.Г. Постнов, А.М. Караськов, В.Н. Ломиворотов, В.В. Ломиворотов

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

В публикации, основанной на 25-летнем опыте лечения постгипоксической энцефалопатии (ПГЭ) у кардиохирургических больных (более 1500 наблюдений), формируются четыре основных принципа интенсивной и восстановительной терапии при развитии клинической картины энцефалопатии.

Постгипоксическая энцефалопатия, развивающаяся в периоперационном или отсроченном (свыше 72 ч после операции) периодах у кардиохирургических больных, является самостоятельной клинической единицей или состоянием, развивающимся вследствие действия прямых или опосредованных факторов операционного периода. Таких, как длительное (свыше 2 ч) экстракорпоральное кровообращение, периоды неэффективной гемодинамики и «Stop-ИК», колебания осмолярности плазмы крови, ацидоз или алкалоз с недостаточно быстрой коррекцией. Кроме того, в отдаленном периоде свою негативную роль в формировании ПГЭ, вероятно, может играть фактор аутоиммунного конфликта, трудно достоверно верифицируемый в корреляции с клиническими проявлениями, а также нарушения тканевого дыхания, опосредованные почечной и печеночной недостаточностью, в том числе обусловленные септической или ИК – контактно опосредованной эндотоксемией [3]. Каждый из этих факторов, и прежде всего фактор неэффективной системной гемодинамики, является звеном в ишемическом каскаде.

Суммарный клинический эффект ПГЭ – в её комбинации сочетаний неврологических симптомов выпадения, недостаточности и раздражения. По рабочей классификации энцефалопатий, ПГЭ относится к рубрике II – 1.1, 1.2, 1.3, а также 11.10 [1]. До настоящего времени структурный неврологический и нейропсихологический анализ ПГЭ у кардиохирургических больных имеет далеко незавершенный характер, что в определенной мере затрудняет формирование универсальных схем и принципов проведения интенсивной и последующей восстановительной терапии при лечении ПГЭ [2, 3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При оценке результатов лечения ПГЭ использованы неврологический и нейропсихоло-

гический методы. Клинико-неврологический метод проводился по схеме обследования, принятой в НИИ неврологии РАМН. Нейропсихологическое обследование – по схеме академика А.Р. Лурии (1969, 1973). Также в рамках лурьевской логики использовался ряд патофизиологических методик, направленных на углубленное изучение нейрокогнитивных процессов, со специальным акцентом на оценку состояния и протекания ментальных процессов в разных психических модальностях. Степень выраженности нарушений высших психических функций в процессе восстановительной терапии оценивалась по шкале балльных оценок, предложенной А.Р. Лурией. Использован 25-летний клинический опыт с анализом около 1 500 случаев развития ПГЭ и её интенсивной и восстановительной терапии в кардиохирургии взрослых и детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами сформулированы четыре принципа интенсивной и восстановительной терапии при развитии клинической картины ПГЭ. Первый принцип – протективного церебрального гипометаболизма, включающий в себя использование изолированной краниocereбральной гипотермии, барбитуратов короткого действия, препаратов с выраженным общеанестезирующим действием, сочетающимся со снижением метаболизма и внутричерепного давления (пропофол, реланиум, седуксен, дормикум). Действие этого принципа реализуется в виде следующих алгоритмов. При развитии после эпизодов неэффективной гемодинамики или асистолий клиники ПГЭ в первые 6 часов используется комплекс стандартных мероприятий, включающий охлаждение головы пузырями со льдом, подъем головного конца кровати для обеспечения оптимального венозного оттока из полости черепа, перевод пациента на ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции ($p_a\text{CO}_2$

30–35 мм рт. ст.), использование тиопентала натрия от 500 до 2000 мг/сутки в зависимости от массы тела внутримышечно или внутривенно, под контролем состояния системной гемодинамики. Этим достигается снижение церебрального метаболизма, а также внутричерепного давления, что в свою очередь способствует улучшению перфузии мозга.

Для этих же целей мы используем пропופол 1% р-р из расчета 2–4 мг/(кг · ч) внутривенно инфузионно, методом титрования, до появления клинических признаков поверхностной анестезии. Положительный протективный эффект мы отмечаем также при внутримышечном или внутривенном (медленно!) использовании мидазолама (дормикума) в дозе от 5 до 15 мг или 0,1–0,2 мг/(кг · ч), а также седуксена или реланиума (диазепама) от 10 до 60 мг в сутки, внутримышечно или внутривенно. Известный классический общетерапевтический принцип «покой больному органу» здесь соблюдается в полной мере. Оптимальная продолжительность использования барбитурата или бензодиазепама 48–96 ч. Возможно сочетание с фентанилом 0,005% раствором внутривенно 0,05–0,10 мг.

Второй принцип – поддержания адекватной общей и церебральной перфузионной гемодинамики, где в первую очередь осуществляется инотропная поддержка, в частности использование адреналина, допмина и поддержание нормогликемии в виде отказа от инфузий глюкозосодержащих препаратов, т.е. поддержание эугликемии. Кроме того, важно соблюдение принципа «трипол-эйч»: гипертензия для улучшения мозгового кровотока, гиперволемиа и гемодилюция для улучшения церебральной микроциркуляции.

Среди препаратов – протекторов церебрального перфузионного кровотока с комбинированным действием, т.е. сочетающих способность совместно, одновременно и однонаправленно влиять на разные звенья патогенеза, – выделим инстенон. Его компоненты: а) этамиван – активатор лимбической системы и ретикулярной формации ствола мозга, гармонизирует корково-подкорковые процессы и вегетативную регуляцию; б) гексабендин – цереброваскулярный и коронарный вазодилататор, улучшает транспорт и утилизацию глюкозы и кислорода мозга; в) этофиллин – увеличивает минутный объем сердца, способствуя увеличению перфузионного давления в сосудах краевой зоны (пенумбры).

Инстенон нами используется в дозировке от 0,5 до 2,0 мл на 100,0–400,0 мл изотоничес-

кого раствора внутривенно капельно медленно (инфузия в течение 1,5–2,0 ч). Как правило, длительность курса от 5 до 7 суток.

Среди гемореологически активных средств при обеспечении второго принципа мы специально обращаем внимание на раннее использование пентоксифиллина (трентала) в комбинации с реополиглюкином внутривенно капельно. Дозировка для взрослого пациента составляет соответственно пентоксифиллин 2% от 5,0 до 10,0 мл и реополиглюкин от 100,0 до 200,0 мл однократно. Продолжительность курса – от пяти до десяти суток. Возможно последующее использование, особенно у лиц среднего и пожилого возраста, с антиагрегантной и реологической протекторной целью перорально клопидогреля (плавикса) в дозе 75 мг в сутки в утренние часы. В кардиохирургии следует учитывать возможность повышенного кровотечения, что ограничивает в этот период использование пентоксифиллина.

Третий принцип – отсроченное (свыше 48 ч после операции) назначение препаратов, стимулирующих церебральный метаболизм: протекторов нейрометаболизма (актовегин, билобил, глицин, ноотропил, энцефабол, фенотропил); протекторов нейротрофики (кортексин, церебролизин), комбинированных вариантов (фезам, инстенон); а также антигипоксантов (витамин Е или L-токоферол, мексидол).

Среди протекторов нейрометаболизма в остром периоде ПГЭ мы чаще используем актовегин в форме внутривенных капельных инфузий. Актовегин – гемодериват, активирующий обмен веществ в тканях мозга, в первую очередь, окислительный обмен глюкозы, повышающий утилизацию и потребление кислорода в тканях, повышая устойчивость тканей мозга к гипоксии, стимулирует трофику и регенерацию. Учитывая стимулирующий эффект актовегина, мы, следуя первому принципу, назначаем этот препарат через 48–72 ч после операции – от 400 до 800 мг внутривенно капельно на 100–200 мл физиологического раствора у взрослых, половину или четверть такой дозы детям в зависимости от возраста и массы тела. Так как препарат не вызывает токсических реакций у человека даже в дозах, в 40 раз превышающих рекомендуемые среднетерапевтические дозы, использование актовегина в превышающих указанные дозы значениях мы считаем допустимым. При пилотных исследованиях мы получили достоверное ($p < 0,05$; $n = 20$) улучшение нейродинамических характеристик у пациентов в пробах на зрительный поиск Шульте и в

свободном вербальном ассоциативном эксперименте

В подостром периоде ПГЭ (свыше 7–10 суток после операции) мы наиболее часто пользуемся энцефаболом (пиритинолом) в форме суспензии у детей и таблеток – у взрослых. Дозировка колеблется, в зависимости от возраста и веса пациента, от 100 до 600 мг в сутки. Длительность терапии от двух недель до трёх месяцев. Энцефабол – ноотропный препарат, стимулирующий повышение захвата и утилизацию глюкозы, стимулирует метаболизм нуклеиновых кислот и высвобождение ацетилхолина в синапсах, улучшает холинэргическую передачу. Улучшает кровообращение в ишемизированных участках мозга. Реализует своё действие через ингибирование лизосомальных ферментов, предотвращая этим образование свободных радикалов. Особенно эффективен при психастенических состояниях, сопровождающихся ослаблением памяти и мышления, ослаблением концентрации внимания с повышенной отвлекаемостью, утомляемостью, инактивностью, расстройствами аффектов.

Среди протекторов нейротрофики хотелось бы обратить внимание на положительный пробуждающий эффект кортексина – полипептида, получаемого путем экстракции из коры головного мозга телят или свиней. Обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает церебропротективное, ноотропное, антиоксидантное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге. Мы использовали кортексин при постгипоксической энцефалопатии у оперированных взрослых и детей в официально рекомендуемых дозировках: взрослым – 10 мг/сутки внутримышечно однократно на изотоническом растворе курсом от пяти до 10 суток; детям с массой тела до 20 кг – в дозе 0,5 мг/кг, с массой тела более 20 кг – в дозе 10 мг/кг массы.

Во всех наблюдениях (n=15; 6 взрослых, 9 детей) удалось выявить наиболее заметное влияние кортексина на время восстановления речевого контакта (понимание и выполнение простых инструкций) при развитии клинической картины ПГЭ. У детей время сокращалось до 48–72 ч после операции при использовании кортексина, в то время как при отсутствии препарата время восстановления речевого контакта могло затягиваться до 5–7 суток после операции и более. Достаточно убедительный

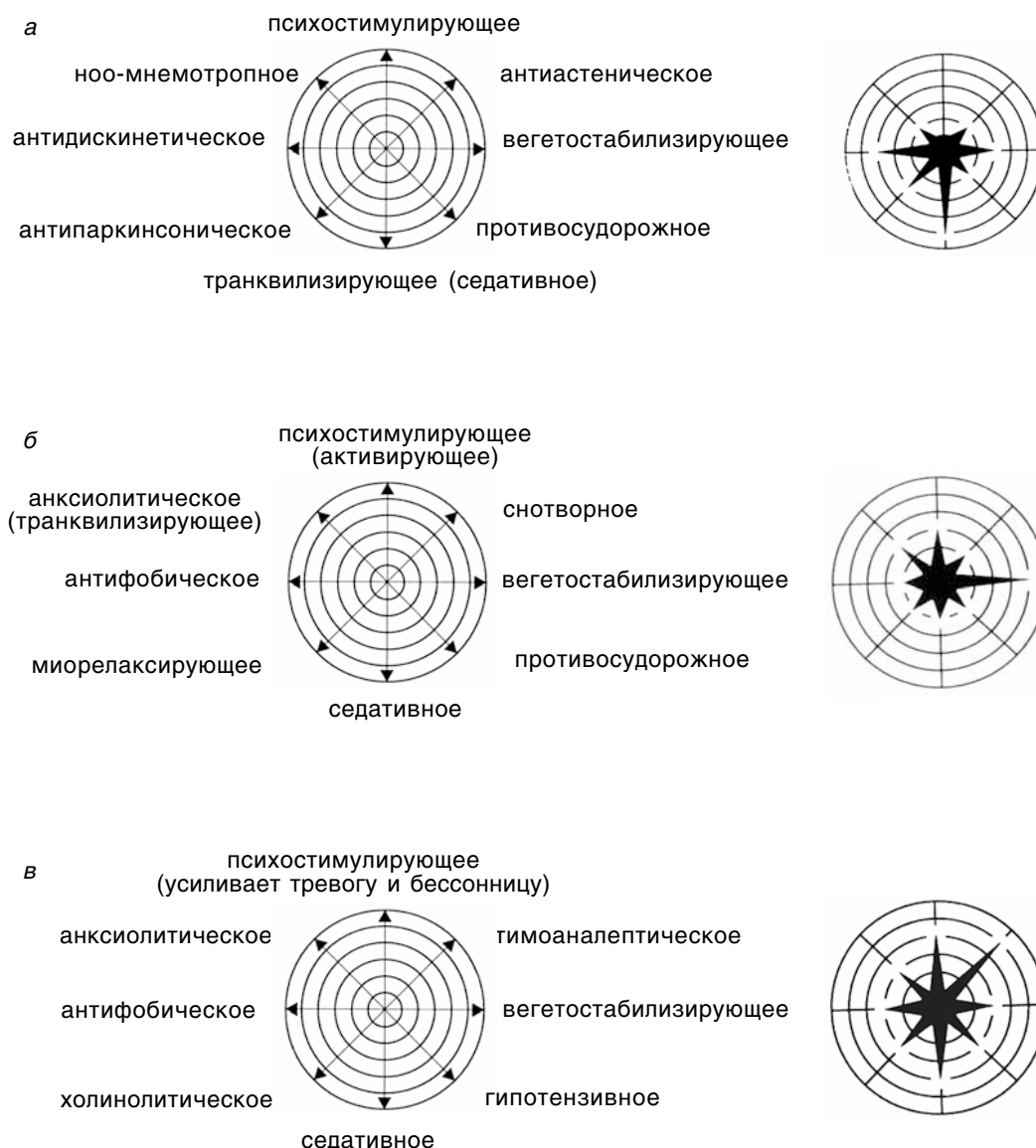
клинический эффект получен от использования мексидола. Мексидол обладает широким спектром фармакологической активности: антигипоксанта, нейропротектор, антиоксидант и антистрессор. В последние три года мы широко используем мексидол при развитии клинической картины острой постгипоксической энцефалопатии.

Наиболее отчетливый эффект нам удалось отметить среди пациентов с ПГЭ средней тяжести, для которой характерно снижение уровня бодрствования от сомноленции до сопора, при котором больного можно разбудить, добиться выполнения простых инструкций, составить короткую, в два–три предложения, беседу, после которой он истощается. В неврологическом плане здесь главным образом также страдает произвольность и спонтанность поведения, разной степени выраженности диспраксия (взора, регуляторная), а также речевая инактивность (динамическая дисфазия). Мы используем мексидол в стандартных рекомендуемых дозировках – от 5 до 10 мг/кг в сутки внутривенно капельно 40–60 капель/мин или внутримышечно по 200–400 мг 2 раза в сутки.

Наконец, четвертый принцип – это длительное, от 1 до 3 мес., использование средств, усиливающих когнитивные функции (ноотропов), воздействующих на специфические нейромедиаторные системы: холинэргических (глиатилин), антиглутаматергических (акатинол-мемантин), ГАМК-ергических (фенибут), а также отдельных стабилизаторов настроения (нормотимиков и антидепрессантов).

Среди холинэргических средств, используемых в подостром периоде лечения ПГЭ, хорошее впечатление сложилось от использования глиатилина. Это холиномиметик, расщепляющийся в организме на холин и глицерофосфат, обеспечивая синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран. Стимулирует холинэргическую передачу, улучшает пластичность нейрональных мембран. Мы используем у взрослых дозировку 800 мг утром и 400 мг вечером, а у детей от 7 до 12 лет половинную дозу для взрослых. На клиническом уровне отмечено ускорение выполнения инструкций и заданий при осмотре, ускорение «входа» в задания, связанные с движениями и действиями (динамический праксис, конструктивный праксис).

Среди ГАМК-ергических средств несомненную лидирующую роль занимает фенибут (рисунков, а). Он оказывает умеренное ноотропное и выраженное седативное, а также анксиолитическое действие. Кроме того, имеет отчет-



Спектры фармакологического действия: *а* – фенибута, *б* – тофизепама (грандаксина), *в* – мапротилина (людиомила).

ливое вегетостабилизирующее действие. Назначается преимущественно в вечернее время. Особенно эффективен при ПГЭ, протекающей с гиперстеническими чертами, у ажитированных возбудимых пациентов. Дозирование – взрослым по 0,25–0,50 г 2–3 раза в сутки, детям до 8 лет – 0,05–0,01 г в сутки, 8–14 лет – по 0,25 2–3 раза в сутки. Отдельный аспект в терапии подострого и отдаленного периодов ПГЭ – это коррекция фона настроения. Два основных нарушения здесь – это тревожность и депрессия. Среди большого арсенала препаратов для лечения тревожности (анксиолитиков) мы выделяем тофизепам (грандаксин) рисунок, б.

Преобладающие и выгодные для лечения ПГЭ свойства грандаксина – способность устранять тревожность, не вызывая инактивности и сонливости, а также способность смягчать проявления вегето-сосудистой дистонии. Обычная дозировка от 25 до 75 мг/сутки (1–3 табл.), длительность использования 4–12 недель. Для лечения постоперационных депрессивных состояний в составе ПГЭ мы предпочитаем использовать четырехциклический антидепрессант сбалансированного действия мапротилин (людиомил) (рисунок, в).

Мапротилин (людиомил) сочетает в себе сбалансированное действие на психику – тимо-

аналептическое, психостимулирующее и седативное, вследствие чего у пациента не развивается сонливость и в то же время сохраняется длительно (до 24 ч при однократном приеме) ровный фон настроения. Мы используем людиомил по схеме, начиная с 10,0–12,5 мг в сутки, с постепенным увеличением дозы до 25–50 мг в сутки. Такая умеренная дозировка, наряду со своим тимоаналептическим эффектом, не обладает негативным влиянием на миокард, проводящую систему сердца и коронарный кровоток. Соблюдение указанных принципов позволяет снизить частоту остаточных неврологических и нейрокогнитивных нарушений у оперированных пациентов, в зависимости от выраженности энцефалопатии до 70–85% от общего числа анализируемых случаев.

ВЫВОДЫ

1. Использование протективного церебрального гипометаболизма в течение первых 48–72 часов после операции при развитии у пациентов клинической картины ПГЭ эффективно и целесообразно. 2. Поддержание адекватной общей и церебральной перфузионной ге-

модинамики обеспечивает оптимальные для метаболизма мозга условия функционального восстановления. 3. Отсроченное свыше 48–72 ч назначение препаратов, стимулирующих церебральный метаболизм, позволяет гармонизировать во времени процессы восстановления, минуя ранний период развития энцефалопатий, которому свойственна активация накопления в мозге и спинномозговой жидкости катаболических продуктов. 4. Длительное, до трёх месяцев после операций, осложненных развитием ПГЭ, восстановительное лечение средствами, действующими на специфические нейромедиаторные системы, улучшает показатели нейрокогнитивных функций пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Классификация болезней нервной системы: пособие для врачей.* М., 2002. 255 с.
2. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина, 1987. 480 с.
3. Шевченко Ю.Л., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг. СПб.: Наука, 1997. 152 с.