

# **Применение метапрота в качестве средства метаболической защиты головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения**

© П. Д. Шабанов

*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург*

Ишемический инсульт и патология сердечнососудистой системы (инфаркт миокарда, пороки клапанов сердца), диктующие необходимость кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения, часто сопряжены с неадекватным кровоснабжением мозга (Funahashi T. et al., 1994; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004). Они занимают одно из ведущих мест среди ишемических повреждений центральной нервной системы. Так, с конца 1970-х гг. инцидентность тяжелых повреждений нервной системы при кардиохирургической агрессии стабилизировалась на уровне около 5%, и сейчас она не имеет тенденции к дальнейшему снижению (Яснецов В. В., Новиков В. Е., 1994; Siesjo V. K. et al., 1996). Частота легких неврологических нарушений, по данным литературы, достигает 60%, а по наблюдениям Е. D. Hall (1996) они встречаются у подавляющего числа больных после операций с искусственным кровообращением. По сведениям Е. И. Гусева (2006), обобщившим этот аспект проблемы, в России к трудовой деятельности возвращается 20% перенесших инсульт, а показатель резкой степени инвалидности составляет 0,32 на 1000 населения.

В настоящем разделе исследования оценена эффективность применения метапрота в сравнении с пирацетамом и глиатилином в качестве средств метаболической защиты головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения. Обследованы 53 больных в возрасте от 49 до 69 лет с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому и смешанному типам (32 мужчины и 21 женщина). Для избежания субъективизма в оценке состояния пациента и с целью формализации клинических показателей для последующей статистической обработки использовали шкалу MAST. Нами был оценен клинический эффект при применении метапрота и пирацетама у 31 больного с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии на фоне базисной терапии, включавшей внутривенное введение реополиглюкина, натрия хлорида, калия хлорида, трентала, рибоксина, лазикса, аскорбиновой кислоты, папаверина; внутримышечное введение анальгина, тавегила; подкожное введение гепарина и энтеральный прием аспирина.

В клиническом исследовании ориентировались на разовую дозу метапрота, эквивалентную экспериментальной в 12,5 мг/кг и на суточную дозу соответствующую 25 мг/кг. Так как наряду с актопротектором метапротом в течение двух недель в качестве традиционной церебропротекторной терапии использовали пирацетам, то оценивали соответственно их комплексный метаболический эффект. При длительном назначении метапрота после его 7-дневного курса делали 2-дневный перерыв с последующим возобновлением приема лекарственного средства.

Обследуемые были разделены на 4 группы. Первая группа (n = 7), начиная с первого дня заболевания получала комбинацию пирацетама (ежедневная внутривенная инфузия 20 мл 20%-го раствора пирацетама в течение 2-х недель) с сочетанным пероральным приемом метапрота по 4 таблетки (0,25 г в 1 таблетке) 2 раза в сутки в течение 5 дней с 2-х дневным перерывом и последующим 7-дневным приемом по 0,25 г 2 раза в сутки после еды. Вторая (n = 8) и третья (n = 7) группы получали соответственно метапрот по 2 и по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 5 дней с 2-х дневным перерывом и последующим 7-дневным приемом по 0,25 г 2 раза в сутки после еды на фоне внутривенного введения аналогичной дозы пирацетама. В четвертой группе (n = 9) использовали один пирацетам в той же дозе. Помимо этого у 22 больных с аналогичной патологией изучали влияние на церебральный метаболизм

церебролизина и глиатилина. Все пациенты были разделены на однородные группы. В 1-й группе (n = 8) метаболическая защита проводилась церебролизином с 1-го по 6-й день. У всех больных суточная доза препарата традиционно составляла 20 мл. Во 2-й группе (n = 12) комплексная терапия в первые 6 дней дополнялась глиатилином. Основываясь на данных, полученных при экспериментальном исследовании и особенностях проникновения холина альфосцерата (глиатилина) через гематоэнцефалический барьер при парентеральном введении в дозе превышающей 10 мг/кг у пациентов с гемисферным ишемическим инсультом вводили внутривенно капельно 2 грамма препарата 1 раз в сутки, что соответствовало экспериментальной разовой дозе 25 мг/кг. Уточнение диагноза и эффективность медикаментозной коррекции оценивали с помощью шкалы MAST, данных компьютерной томографии и церебральной оксиметрии.

У всех пациентов в плазме крови определяли концентрацию спонтанного и индуцированного малонового диальдегида, концентрацию восстановленного глутатиона, а также активность глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы (Смирнов В. В., 1995; Wass C. T., Lanier W. L., 1996; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2002). Кровь для исследования забирали из периферических вен в одно и то же время суток.

Для изучения влияния глиатилина и метапрота на состояние больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и протезирование клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения, а также уточнения информативной значимости церебральной оксиметрии обследованы 28 пациентов. Среди прооперированных было 20 мужчин и 8 женщин в возрасте от 47 до 61 года.

Вводный наркоз осуществляли внутривенным введением калипсола (2 мг/кг) и фентанила (15 мкг/кг). ИВЛ проводили в режиме контролируемой механической вентиляции (CMV) аппаратами Engstrom Erica из расчета минутного объема вентиляции 15 л/кг в минуту при объеме вдоха 10 мл/кг и при 60% кислорода во вдыхаемой смеси. Поддержание анестезии проводили фентанилом (10 мкг/кг в час). Операции выполнялись с использованием искусственного кровообращения, умеренной гипотермии и фармако-холодовой кардиopleгии. Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) с обеих верхних конечностей производилась на аппарате НМА-4-01 «Нейромиан» (Россия) перед и после операцией до возвращения показателей к предоперационному уровню. Мониторирование насыщения мозговой ткани кислородом проводилось с помощью транскраниального оксиметра «INVOS 3100» (США) за сутки до операции и до последней регистрации ССВП.

Так, у больных с легкой и средней степенью тяжести патологии первая группа пациентов (n = 5), начиная с первых часов после операции, в течение 6 дней получала метапрот в дозе 2 г/сут. Вторая группа (n = 5) получала глиатилин в дозе 2 г/сут в течение 6 дней. В третьей (n = 5) и четвертой (n = 5) группах в качестве церебропротекторной терапии больные получали соответственно нимодипин и пирацетам по 0,01 г/сут и 4 г/сут соответственно в течение 6 дней. Пациенты с тяжелой степенью энцефалопатии были распределены на две группы, получавших соответственно пирацетам в суточной дозе 8 г и глиатилин в суточной дозе 2 г. Все препараты вводили внутривенно капельно, за исключением метапрота, для которого был использован пероральный чреззондовый путь введения. Эффективность медикаментозной коррекции оценивали по шкале Глазго и данным церебральной оксиметрии.

Кроме того, в динамике определяли содержание в плазме уровни спонтанного и индуцированного малонового диальдегида и восстановленного глутатиона. У кардиохирургических больных забор крови производили из яремной вены как во время операции, так и в послеоперационный период. После забора крови плазму отделяли, подвергали быстрому замораживанию в жидком азоте и в дальнейшем хранили в сосуде Дьюара с жидким азотом вплоть до биохимического исследования. У пациентов с тяжелой степенью энцефалопатии проводили спинномозговые пункции через 24 и 48 ч после

оперативного вмешательства. В полученном ликворе определяли концентрации лактата и пирувата.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием дискриминантного и корреляционного анализа, реализованных в пакете статистических программ Statistica for Windows 95 v.5.0.

В изучаемых группах больных наблюдали достоверную однородность по интегральному показателю шкалы MAST на момент госпитализации пациентов. Однако на 21 -й день с момента появления неврологического дефицита значимыми по сравнению с контрольной группой больных оказались лишь коэффициенты улучшения у пациентов, принимавших комбинацию пирацетама (4 г/сут) и метапрота (2 г/сут), а также глиатилина (2 г/сут) после курсового назначения препаратов.

Достоверный положительный эффект в динамике неврологического статуса больных наблюдали лишь к концу острого периода инсульта, что свидетельствует об эффективности лишь курсового назначения препаратов (табл. 21). Однако об определенном позитивном прогнозе, при использовании комбинации пирацетама с метапротом и глиатилина в дозах, приближающихся к максимальным суточным, уже на 6-е сутки терапии свидетельствовало достоверное снижение по данным транскраниальной оксиметрии содержания кислорода в венозном русле головного мозга, сохранявшееся у глиатилина в течение двух недель (табл. 22).

**Таблица 21.** Динамика неврологического статуса у больных с гемисферным ишемическим инсультом на фоне метаболической защиты пирацетамом, церебролизином и метапротом

Показатели		Церебролизин 20 мл/сут (n = 8)	Пирацетам 4 г/сут + метапрот 0,5 г/сут (n = 7)	Пирацетам 4 г/сут (n = 9)
Шкала MAST (интегральная оценка)	При поступлении	65±6,1	62,5±5,67	66±4,85
	На 6-й день	72,3±4,2	68,9±5,7	69,75±5,8
	На 21-й день	83,5±4,9	86,9±6,2	84,7±4,48
Примечание. * — p < 0,05 в сравнении с группой, получавшей пирацетам				

**Таблица 22.** Динамика неврологического статуса у больных с гемисферным ишемическим инсультом на фоне метаболической защиты пирацетамом, метапротом и глиатилином

Показатели		Пирацетам 4 г/сут + метапрот 1 г/сут (n = 8)	Пирацетам 4 г/сут + метапрот 2 г/сут (n = 7)	Глиатилин 2 г/сут (n= 12)
Шкала MAST (интегральная оценка)	При поступлении	67,1±3,9	64,1±4,89	63,7±5,05
	На 6-й день	71,2±4,15	72,4±3,8	73,9±4,2
	На 21-й день	87,3±4,93	96,2±4,88*	97,5±3,64*
Примечание. * — p < 0,05 в сравнении с группой, получавшей пирацетам				

Выраженное активирующее действие холина альфосцерата (глиатилин), скорее всего, связано с непосредственным высвобождением холина в ткани мозга и синтезом ацетилхолина с последующим прямым положительным воздействием на нейротрансмиссию. Также благоприятное влияние препарата на функцию памяти, мышления, эмоциональную и поведенческую сферы можно объяснить постепенной нормализацией фосфолипидного состава мембран ишемизированных нейронов, сопровождающуюся улучшением мембранной пластичности и положительным воздействием на функцию коры головного мозга.

Активирующее воздействие на функциональное состояние мозга от комплексного назначения пирацетама и метапрота, возможно, связано с потенцированием эффектов препаратов. Так, действие пирацетама предположительно связано с активацией глутаматных рецепторов (Островская Р. У., 1994; Ковалев Г. И., 1996), а метапрота — со способностью усиливать в условиях циркуляторной гипоксии нейрональный захват кислорода. Подобное действие актопротектора, видимо, обусловлено, наряду с вазодилататорным эффектом снижением препаратом аффинитета гемоглобина к кислороду, а значит увеличением последнего, отдаваемого мозговой ткани тем же объемом крови. Возможно, что препарат уменьшал деформируемость эритроцитов, что также обеспечивало оптимальные условия деоксигенации в капиллярном русле (Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004).

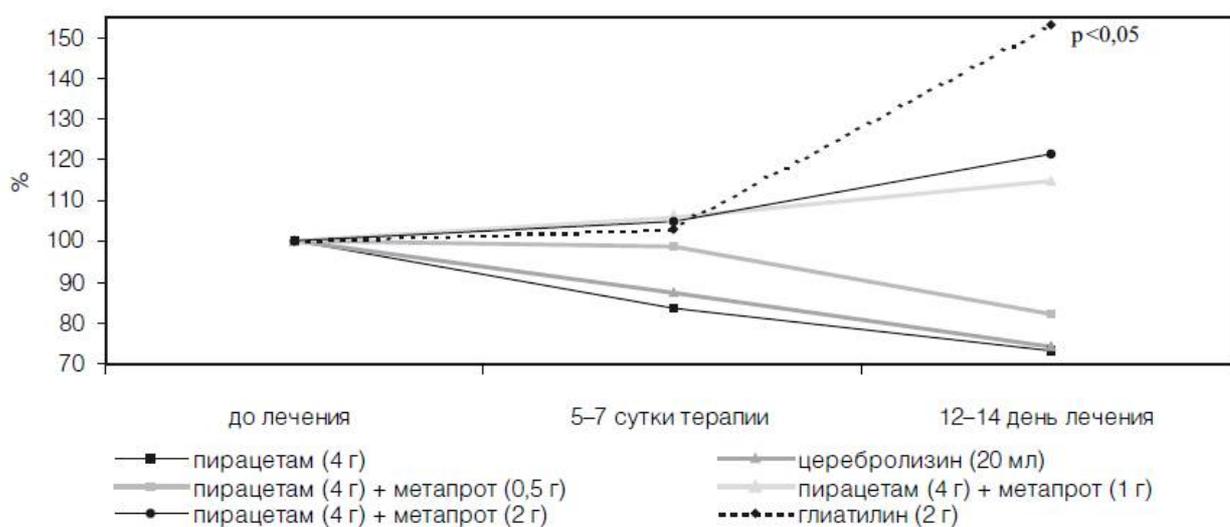
У всех больных в задачу исследования входило изучение системы ПОЛ-АОС и углеводного обмена по ряду тестов. Полученные данные сравнивались с результатами биохимического анализа у 18 человек в возрасте от 50 до 68 лет без выраженных признаков острой или хронической мозговой, сердечнососудистой, почечной и других видов недостаточности, представляющих по сути вариант возрастной нормы (контрольная группа).

Исследование не выявило различий в динамике исследуемых показателей при дополнительном включении в традиционную терапию пирацетама или церебролизина. Течение ишемического инсульта характеризовалось изменениями со стороны изучаемых показателей. Однако изначально достоверные различия как в первые часы до начала лечения, так и в последующем по большинству критериев у пациентов при дополнительном включении в традиционную терапию церебролизина по сравнению с метаболической защитой пирацетамом оказались не существенными в сравнении с таковыми у лиц без ОНМК. Лишь концентрация индуцированного малонового диальдегида (МДА) у пациентов с гемисферным ишемическим инсультом объективно превышала границы нормы для лиц соответствующего возраста.

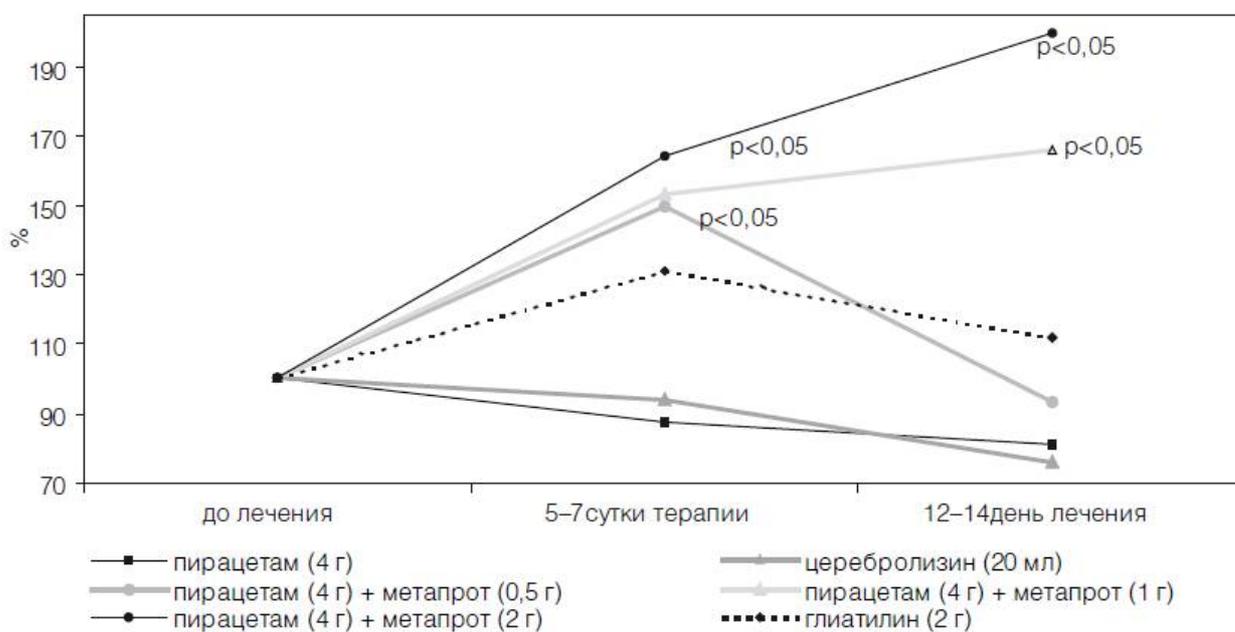
Анализ данных (связанных выборок) в динамике у больных позволил уточнить ряд следующих закономерностей. Так, в процессе лечения наблюдались умеренные изменения со стороны перекисного окисления липидов, проявившиеся в незначительном снижении уровня индуцированного МДА с тенденцией к нормализации концентрации последнего к 12-14 дню заболевания. Процесс сопровождался изменениями со стороны антиоксидантной системы, выразившимися в снижении уровня восстановленного глутатиона и глутатионредуктазы (рис. 3 и 4). Каких-либо достоверных различий в динамике глутатион-S-трансферазы и спонтанного МДА выявлено не было, что может свидетельствовать об их более низкой информативной значимости при данной патологии.

Изучение процессов пероксидации липидов в плазме крови у больных показало, что у всех обследованных больных к 12-14 дню заболевания в крови снижается содержание спонтанного и индуцированного МДА. В результате проведенной коррекции в группах, получавших комбинацию пирацетама (4 г/сут) и метапрота (2 г/сут и 1 г/сут), на 5-7 сутки лечения отмечен максимальный рост активности глутатионредуктазы и увеличение концентрации восстановленного глутатиона, увеличение активности глутатион-S-трансферазы. В группе, получавшей пирацетам и 0,5 г/сут метапрота, тоже отмечен подобный рост активности глутатионредуктазы к 5-7 дню терапии, однако к 14 суткам заболевания

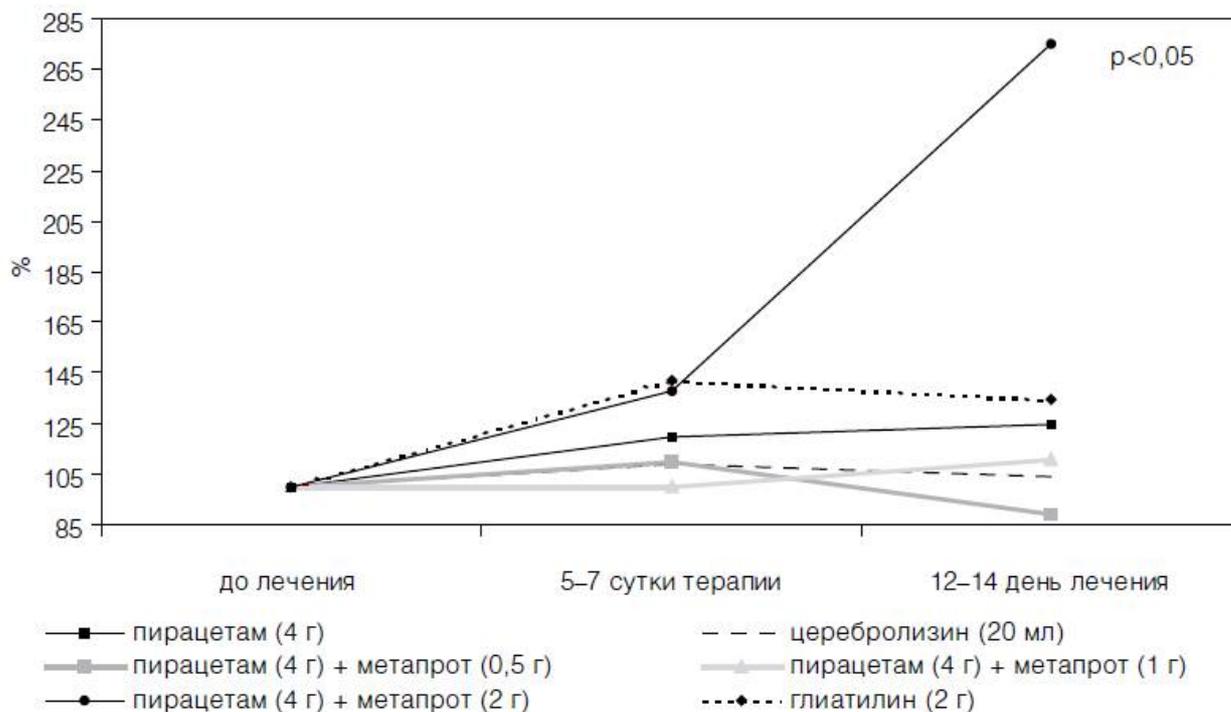
активность глутатионредуктазы возвращалась к исходному уровню вместе со снижением концентрации восстановленного глутатиона (рис. 4 и 5).



**Рисунок 3.** Динамика концентрации восстановленного глутатиона в крови у пациентов с ишемическим инсультом



**Рисунок 4.** Динамика концентрации глутатионредуктазы в крови у пациентов с ишемическим инсультом



**Рисунок 5.** Динамика концентрации глутатионтрансферазы в крови у пациентов с ишемическим инсультом

У пациентов, которым назначали глиаилин, отмечали наряду со снижением концентраций спонтанного и индуцированного МДА достоверное повышение содержания в плазме восстановленного глутатиона к 12 дню патологии, значимых отличий в ферментативном звене антиоксидантной системы на различных этапах исследования не наблюдали.

Таким образом, применение метапрота (2 г/сут) на фоне внутривенного введения пирацетама и глиаилина (2 г/сут) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в сравнении с контрольной группой лиц способствовало интенсификации утилизации кислорода, скорейшей нормализации жизненно важных функций, более выраженному регрессу неврологической симптоматики, повышению активности антиоксидантной системы и уменьшению интенсивности ПОЛ.