

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

В.И. Черний, Г.А. Городник, И.А. Андропова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

Резюме. В статье был описан клинический опыт применения пентоксифиллина у пациентов с острой церебральной недостаточностью (вызванной черепно-мозговой травмой и мозговым инсультом). На материале 28 больных были изучены и описаны изменения церебральной гемодинамики и показателей свертывающей системы крови в остром периоде черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Авторы дают рекомендации к проведению патогенетической терапии пентоксифиллином данных состояний и профилактики вторичных повреждений.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность, черепно-мозговая травма, мозговой инсульт, патогенетическое лечение, пентоксифиллин.

ВЖИВАННЯ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В КОМПЛЕКСІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

В.І. Черній, Г.А. Городник, І.А. Андропова

Резюме. У статті був описаний клінічний досвід вживання пентоксифіліну у пацієнтів з гострою церебральною недостатністю (викликану черепно-мозковою травмою і мозковим інсультом). На матеріалі 28 хворих було вивчено і описано зміни церебральної гемодинаміки і показників згортаючої системи крові в гострому періоді черепно-мозкової травми і мозгового інсульту. Автори дають рекомендації що до проведення патогенетичної терапії пентоксифіліном даних станів і профілактики вторинних уражень.

Ключові слова: гостра церебральна недостатність, черепно-мозкова травма, мозковий інсульт, патогенетичне лікування, пентоксифілін.

USING OF PENTOXYPHYLLINUM IN INTENSIVE CARE COMPLEX OF ACUTE CEREBRAL FAIL VARIOUS GENESIS

V.I. Cherniy, G. A. Gorodnik, I.A. Andronova

Summary. In that article was described clinical experience of using pentoxiphyllinum in patients with acute cerebral fail (causing by brain injure and brain stroke). Basing on the material of 28 patient was studded and described changes of cerebral blood circulation and blood coagulation in acute period of brain injure and brain stroke. The authors gives recommendation on pathogenic treatment by pentoxiphyllinum of that condition's and prevention of its secondary lesions.

Key words: acute cerebral fail, brain injure, brain stroke, pathogenic treatment, pentoxiphyllinum.

Адрес для переписки:

Черний В.И., 83003, Донецк, пр. Ильича, 16,
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького,
e-mail: illych@mail.donbass.com, gorodnik@endohealht.net

ВВЕДЕНИЕ

Мировой клинический опыт применения пентоксифиллина насчитывает более 35 лет. Вещество, названное позднее пентоксифиллином, было синтезировано в 1965 г. С 1972 г. препарат начал применяться в клиниках Германии под названием Трентал, а с 1984 г. в США.

Мы имеем опыт применения пентоксифиллина в нашей клинике с 1985 г. Препарат был включен в комплекс интенсивной терапии (ИТ) отека-набухания головного мозга (ОНГМ) у пациентов с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) различного генеза. Патогенетическим обоснованием для применения этого препарата послужили данные о значительном влиянии микроциркуляторных расстройств в развитии ОНГМ. Биохимические изменения, вызванные гипоксией

мозга, приводят к анаэробному гликолизу, повреждению энергетических систем мозга, накоплению продуктов метаболизма с увеличением осмолярности клеток мозга. Значительную роль в развитии процесса ОНГМ играет сопутствующий ему метаболический ацидоз и гиперкапния. В прямой зависимости от нарушения энергетических систем мозга лежат изменения обмена электролитов. Последовательность этих изменений следующая. Через 2–5 мин после начала гипоксии на поверхности коры возникает отрицательный асфиксический потенциал с деполяризацией коры. Существенное увеличение сопротивления при гипоксии связывают с движением натрия и хлора из внеклеточного пространства в клетки. Нормальные ионные соотношения между клеткой и межклеточным пространством поддержива-

ются благодаря работе «натрий-калиевого насоса». Но для выведения натрия из клетки против высокого электрохимического градиента, натриевому насосу необходим источник энергии. При нарушении энергетических систем такой источник энергии отсутствует и, соответственно, количество натрия внутри клетки остается значительно повышенным. Многие авторы утверждают, что развитие отека мозга связано с повышением содержания в мозговой ткани натрия и уменьшением калия. Деполяризация клеточных мембран при ишемии вызывает перемещение ионов натрия из межклеточного пространства во внутриклеточное, в результате чего внеклеточная активность натрия уменьшается более, чем на 60 мэкв/л. При этом внутриклеточная осмолярность возрастает приблизительно на 50 мосм, вследствие распада продуктов анаэробного метаболизма. Таким образом, повреждение энергетических систем мозга при гипоксии способствует нарушению работы «натрий-калиевого насоса» и увеличению содержания натрия в клетке, что совместно с увеличением внутриклеточной осмолярности приводит к значительному повышению воды внутри клетки, т.е. цитотоксическому отеку (набуханию).

Пентоксифиллин оказывает положительный эффект на уровень натрия, калия и воды в мозговых клетках. При отеке головного мозга препарат уменьшает количество натрия и воды в нервных клетках при одновременном сохранении калия, тем самым улучшается энергетический потенциал нервных клеток и их функция.

Исследования, проведенные в период с 1985 по 1988 гг., у 181 пациента с энцефалопатиями, осложненными ОНГМ, показали, что включение в комплекс ИТ пентоксифиллина (Трентала) позволило улучшить результаты лечения за счет снижения летальности.

Применение пентоксифиллина было обосновано в еще более объемном исследовании, проведенном в период с 1982 по 1992 гг., включавшем 454 больных с ОЦН, обусловленной критическими состояниями и реанимацией (постасистолический синдром, странгуляционная асфиксия, отравление окисью углерода и метилированными углеводородами, эклампсия, кровопотеря в родах, токсико-инфекционный шок).

Были получены данные морфологического исследования у умерших с ОЦН, которые согласуются с результатами функционального и биохимического исследований: изменениями регионарного мозгового кровотока, импедансометрией мозга, состоянием системы РАСК. Так, поражение сосудистой стенки, разрыхление базальной мембраны, слущивание эндотелия приводят к нарушению сосудистой проницаемости, возникновению периваскулярного отека. Плазматическое пропитывание сосудистой стенки с накоплением в ней нейтральных мукополисахаридов и развитие периваскулярного отека приводят к повышению ригидности сосудистой стенки и вазопарезу. Набуха-

ние клеток эндотелия, появление микротромбов в сосудистом русле вызывают нарушения сосудистой проходимости. Выявленные морфологические изменения проявляются такими функциональными и биохимическими изменениями, как атонический тип РЭГ-кривой, появление венозной волны на РЭГ-кривой, повышение модуля упругости РЭГ, снижение импеданса, редукция объемного мозгового кровотока, нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Исходя из данных морфологического исследования сосудов мозга, терапия, направленная на восстановление мозгового кровообращения, должна быть комплексной и включать коррекцию патогенетических факторов, вызывающих морфологические изменения в сосудах. Патогномоничными морфологическими изменениями в сосудах головного мозга у больных, перенесших критические состояния и реанимацию, являются: 1) набухание сосудистого эндотелия; 2) десквамация сосудистого эндотелия; 3) деструкция базальной мембраны; 4) плазморрагия, диapedезные кровоизлияния; 5) плазматическое пропитывание сосудистой стенки; 6) периваскулярный отек; 7) окклюзия микроциркуляторного русла. Выявленные морфологические повреждения клинически проявляются следующими признаками: 1) повышением проницаемости; 2) изменением сосудистого тонуса; 3) нарушением венозного оттока; 4) снижением мозгового кровотока.

Патогенетическая терапия должна проводиться с учетом выявленных патофизиологических изменений в сосудах. В результате исследований мозгового кровотока установлено следующее: 1) изменения регионарного мозгового кровообращения коснулись, главным образом, изменения тонуса внутричерепных вен и венул, артериол и артерий крупного и среднего калибра; 2) изменения объемного мозгового кровотока неразрывно связаны со степенью тяжести энцефалопатии и прогнозом ее течения. У выздоровевших больных установлена возможность развития в раннем постреанимационном периоде как гипоперфузии, так и гиперперфузии мозга, которая является прогностически благоприятной; 3) установлено выраженное снижение объемного мозгового кровотока, прогрессирующее при неблагоприятном течении заболевания; 4) наиболее характерными типами РЭГ-кривой являются атонический и гипотонический с появлением венозной волны в конце диастолы. У больных эклампсией установлен ангиоспастический тип РЭГ-кривой, который сочетается с застойным и склеротическим; 5) установлено, что наступает срыв ауторегуляции мозгового кровообращения с развитием прогрессирующего вазопареза.

Функциональная система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) поддерживает в организме кровь в жидком состоянии, своевременно восстанавливает поврежденные стенки капилляров и сосудов, обеспечивает необходимый уро-

вень факторов свертывания в крови. Нормальное функционирование системы РАСК возможно при условии единства и борьбы ее противоположных сторон — свертывания и противосвертывания, являющихся раздвоением единого процесса поддержания гомеостаза. Интегральным критерием функционирования системы РАСК является гемостатический потенциал. Установлена мозаичность гемостатических потенциалов системы РАСК. Показано, что патология системы РАСК может быть обусловлена нарушением морфологии и функции ее центральных органов, местных регуляторов, периферических образований и центральных регуляторов.

На основании полученных данных для восстановления микроциркуляции в сосудах головного мозга, перфузии ткани мозга, коррекция нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) использовали: трентал (пентоксифиллин) в дозе 2-3 мг/кг в сутки. Пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологию крови, усиливает коллатеральное кровообращение. Препарат подавляет агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает их гибкость, снижает повышенную концентрацию фибриногена в плазме, усиливает фибринолиз и таким образом уменьшает вязкость крови. Увеличивает кровоток в наибольшей степени в ЦНС и в конечностях, умеренно в почках. Механизм действия трентала связывают с угнетением фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов, в форменных элементах крови. Положительное влияние на мозговое кровообращение объясняется перераспределением кровотока в пользу ишемизированных областей за счет сужения мозговых сосудов (прямой антагонизм с аденозином) и уменьшение церебрального кровотока в неповрежденных зонах. Модулируя лечебно-реанимационный комплекс для конкретного больного, использовали данные функциональных и биохимических методов исследования. Выбор средств для восстановления мозгового кровообращения проводится с помощью исследования динамики РЭГ и импедансометрии под влиянием фармакологического воздействия. Использовались такие препараты как трентал, реополиглюкин, дипиридамол, аспирин, и другие. Увеличение амплитуды РЭГ после введения препарата, сопровождающееся тенденцией к нормализации формы кривой, указывало на эффективность его применения, а также на обратимый характер изменений эластичности и тонуса мозговых сосудов.

В период с 1994 года нами проведено изучение места пентоксифиллина в комплексе ИТ травматической болезни головного мозга у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Изменение комплекса ИТ у пострадавших с тяжелой ЧМТ, с включением в него ряда церебропротекторов, в том числе и пентоксифиллина, позволило снизить летальность у этого крайне тяжелого контингента больных на 10%.

В настоящее время современные данные о патофизиологии ОЦН различного генеза, в частности ишемического повреждения и травмы мозга, свидетельствуют об общности механизмов их развития, что сопровождается нарушением целостности клеток и разрушением тканей. Наши дальнейшие исследования позволили определить место пентоксифиллина в группе первоочередных мероприятий нейропротекции при острой церебральной ишемии различного генеза. Это место определено и теми новыми эффектами препарата, которые были выявлены в последнее десятилетие.

Целью нашего предварительного исследования являлось изучение влияния пентоксифиллина (Латрена) на церебральную гемодинамику и показатели свертывающей системы крови в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с января по апрель 2008 года обследовано 28 пациентов (17 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 32 до 68 лет, находившихся в нейрореанимационном отделении ДОКТМО в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧТМ) (17 пациентов) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемического инсульта (ИИ) (11 пациентов). Летальный исход наступил в 7 случаях (25%) (в 5 — с ЧМТ и у 2 — с ОНМК). Степень нарушения сознания определяли по шкале ком Глазго (ШКГ). Исследование церебральной гемодинамики производили при помощи аппаратно-программного реографического комплекса DX-NT Регина, исследования проводились за 0,5 часа до введения и через 0,5 часа после внутривенного капельного введения 200 мл раствора Латрена (в течение 60–90 мин) в общей дозе 100 мг пентоксифиллина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в отделение нейрореанимации все больные находились в коматозном состоянии 5–7 баллов по ШКГ. Показатели реоэнцефалографии на фоне применения Латрена показывают, что в остром периоде ЧМТ и ИИ происходят изменения со стороны реографического систолического индекса (РСИ), свидетельствующие о нарушении капиллярного наполнения, вследствие повреждения эндотелия сосудов головного мозга. Происходят изменения со стороны дикротического индекса, отмечается повышение тонуса артериальных сосудов головного мозга, что приводит к нарушению притока артериальной крови к мозгу, усугубляя гипоксию. Для данных патологических состояний характерно повышение венозного тонуса, и как следствие — нарушение венозного оттока из полости черепа. Модуль упругости, так же как и дикротический индекс, отражает тонус артерий и в тоже время позволяет оценить степень их эластичности. В отличие от предыдущих показателей видно, что эластичность артериол в остром периоде значительно снижена.

Для медикаментозной коррекции выявленных изменений сосудистой системы мозга применяли препарат Латрен в рекомендуемой дозе. При ЧМТ и ИИ в первые сутки после травмы активируется внутренний механизм свертывания крови, который носит характер гиперкоагуляции, вследствие повреждения эндотелия сосудов головного мозга и контакта элементов крови, в особенности тромбоцитов, с субэндотелием. Таким образом, первая стадия травматической болезни головного мозга — «пожар обмен» соответствует стадии гиперкоагуляции ДВС-синдрома, в течении которой происходит массивное потребление факторов свертывания крови и, как следствие, образование микротромбов и закупорка максимального количества капилляров в головном мозге, что может привести только к увеличению зоны повреждения. Как показали проведенные исследования, медикаментозная коррекция Латреном способствовала предотвращению развитию гиперкоагуляции на начальном этапе, а так же развитию гипокоагуляции на последующих этапах.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения церебральной гемодинамики в условиях ЧМТ и ИИ можно охарактеризовать как церебральный вазоспазм вследствие нарушения со стороны артериального, капиллярного, венозного звена сосудистого русла.

2. Для ЧМТ характерно развитие ДВС — синдрома вследствие повреждения эндотелия сосудов с последующей активацией внутреннего механизма свертывания крови, который в остром периоде приводит к увеличению зоны повреждения.

3. На основе предварительных исследований можно сделать вывод, что церебральный вазоспазм и нарушения в свертывающей системе могут быть уменьшены при использовании в комплексе ИТ Латрена (пентоксифиллина).

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)