

УДК

Гітальчук О.А., Калужка Арчил

Регіональний центр кардіохірургії Одеської обласної лікарні, м. Одеса, Україна

Комбінована терапія Медотиліном/Елфунатом у профілактиці й лікуванні психоневрологічних ускладнень після операцій на відкритому серці

Резюме. При проведенні операцій на відкритому серці в післяопераційному періоді нерідко виникають психоневрологічні ускладнення: інсульт — у 4,8 % випадків, дифузна енцефалопатія — у 12 %, зміни поведінки — у 5–40 %, когнітивні порушення — у 12–79 %, психічні розлади — у 13–64 %. Причинами їх розвитку є дефіцит ацетилхоліну з подальшою дисфункцією холінергічної системи й оксидативний стрес, що виникають унаслідок гіпоксії, гіперперфузії і системної запальної реакції. У зв'язку з цим перспективним напрямком профілактики й лікування психоневрологічних ускладнень вважається призначення препаратів, що відновлюють синтез ацетилхоліну, — холіну альфосцерату (Медотилін), і препаратів, що пригнічують оксидативний стрес, — мексидолу (Елфунат). У дослідженні, проведеному на базі регіонального кардіохірургічного центру Одеської обласної лікарні, було продемонстровано, що комплексне застосування Медотиліну й Елфунату дозволяє зменшити частоту психоневрологічних ускладнень, а також скоротити тривалість лікування в стаціонарі.

Ключові слова: операції на відкритому серці; нейропротекція; Медотилін; Елфунат

На сьогодні основними причинами оперативних втручань на відкритому серці є ішемічна хвороба серця (ІХС) і пов'язані з нею ускладнення, ураження коронарних артерій, клапанні й уроджені пороки серця, гострі й хронічні аневризми грудної аорти [1, 2]. Кардіохірургічні методики операцій на відкритому серці за останні десятиліття значно вдосконалилися й стали безпечнішими. З одного боку, це дозволило знизити кількість тяжких ускладнень і смертність пацієнтів у післяопераційному періоді, з іншого — стало причиною збільшення віку хворих, які направляються на операції. При цьому вік і пов'язана з ним соматична обтяженість є головними факторами ризику післяопераційних ускладнень — серцевої і дихальної недостатності, порушень ритму серця, медіастиніту й психоневрологічної дисфункції [3, 5].

Так, згідно з результатами мультицентрового дослідження M.F. Newman et al. [4], ефект хірургічної реваскуляризації міокарда в пацієнтів з ішемічною хворобою серця є більш вираженим у групі літніх хворих порівняно з пацієнтами відносно молодого віку. Однак саме в літній віковій групі помітно частіше розвиваються психоневрологічні ускладнення, найбільш грізними з яких є інсульт, стійка дифузна енцефалопатія

і післяопераційний делірій. Крім того, більшість дослідників відзначають високу поширеність порушення когнітивних функцій, від якого страждають пам'ять, увага, пізнавальні й розумові здібності, що призводить до зниження якості життя хворого і його соціальної адаптації в післяопераційному періоді [7, 8]. За даними низки авторів, інсульт зустрічається в 4,8 % випадків, дифузна енцефалопатія — у 12 %, зміни поведінки — у 5–40 %, когнітивні порушення — у 12–79 %, психічні розлади — у 13–64 % [2, 6].

З огляду на значну поширеність психоневрологічної дисфункції, а також доведену її роль у розвитку холінергічної недостатності й оксидативного стресу, важливе місце в профілактиці й лікуванні даних ускладнень відводиться патогенетично обґрунтованій терапії, спрямованій на відновлення синтезу ацетилхоліну й пригнічення оксидативного стресу [9].

Класифікація психоневрологічних ускладнень після операцій на серці

У рекомендаціях Американської кардіологічної асоціації (АНА), Американської колегії кардіологів (ACC), Американської асоціації інсульту (ASA) [12] психоневрологічні ускладнення при кардіохірургічних

втручаннях запропоновано розподіляти на 2 типи. До першого типу відносять інсульти, транзиторні ішемічні атаки й фатальні церебральні порушення, до другого — сплутаність свідомості, збудження, дезорієнтацію або судомні напади без ознак локального пошкодження головного мозку, а також дифузні пошкодження головного мозку, що супроводжуються короткочасною дезорієнтацією або оборотним зниженням інтелекту й пам'яті, часто вимагають спеціальних методів діагностики. Останні також об'єднують під назвою «післяопераційна когнітивна дисфункція» (ПОКД). Вони супроводжуються порушенням інтелектуальних і психічних функцій, таких як швидкість розуміння й обробки нової інформації, увага, здатність до навчання, стабільність настрою, циркадні ритми. Також при даному виді психоневрологічних ускладнень відзначають погіршення пізнавальної функції, зміни психомоторної діяльності, порушення сну, розвиток особистісних, тривожних і афективних розладів, депресії [2].

Інші автори [13] пропонують виділяти 3 типи неврологічних ускладнень: інсульт, енцефалопатію, у тому числі делірій (клінічний синдром, що розвинувся гостро, який характеризується зміною рівня свідомості, зниженням уваги або дезорганізацією мислення), і ПОКД. Такий варіант поділу психоневрологічних ускладнень є найбільш інформативним, він як враховує патоморфологічну й патофізіологічну структуру ураження головного мозку, наявність порушення свідомості, так і відображає тяжкість даного ураження [14].

Крім того, варіантом класифікації психоневрологічних ускладнень у післяопераційному періоді є їх поділ на минущі, що відзначалися в 88,3 % випадків, і неминущі — в 11,7 % [29].

Причини й механізми розвитку психоневрологічних ускладнень у післяопераційному періоді

Однією з провідних причин розвитку психоневрологічних ускладнень у післяопераційному періоді є дефіцит ацетилхоліну з подальшою дисфункцією холінергічної системи [10]. До патогенетичних механізмів, що можуть призводити до розвитку цих ускладнень, відносять: запальну відповідь організму на хірургічну травму з подальшим розвитком нейрозапалення [24, 25], порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра з подальшим нейрональним ушкодженням [26], порушення церебральної авторегуляції, зниження доставки кисню [22, 23], що передують нейродегенеративним захворюванням [11].

Холінергічний механізм у центральній нервовій системі представлений в основному базальним ядром Мейнерта, імпульси від якого проєктуються на нову кору, і ядром перегородки, що впливає на гіпокамп. Їх активація забезпечує такі важливі функції, як пам'ять, увага, неспання й обробка сенсорної інформації [10]. Мускаринові (М) рецептори в центральній нервовій системі, що більш поширені й відіграють більшу роль порівняно з нікотинними (Н) рецепторами, в основному представлені постсинаптичними M_1 -рецепторами.

Антагоністична дія на ці рецептори токсинів і деяких препаратів з антихолінергічною активністю призводить до появи таких симптомів, як галюцинації і зміна свідомості [11]. У систематичному огляді С. Fox і співавт. [11] констатують, що в літніх пацієнтів, які приймали антихолінергічні препарати до операції, у післяопераційному періоді значно частіше розвивалися когнітивні порушення й делірій.

У літературі [16, 17] є опис так званого центрального антихолінергічного синдрому — специфічного ускладнення загальної анестезії, що проявляється порушеннями пробудження у формі його уповільнення, різкого психомоторного збудження або вираженого м'язового тремтіння, в основі патогенезу якого лежить гострий дефіцит центральної холінергічної активності. Антихолінергічні препарати, що використовуються в анестезіології та інтенсивній терапії, здебільшого виявляють виборчий антагонізм відносно мускаринових рецепторів (атропін, скополамін), проте деякі мають змішаний механізм дії (антигістамінні препарати, нейроролептики, трициклічні антидепресанти), у той час як інші знижують секрецію ацетилхоліну (опіати, бензодіазепіни, клонідин).

Відновлення психічного статусу в пацієнтів з післяопераційним делірієм після внутрішньовенного введення інгібітору ацетилхолінестерази, ферменту, що розщеплює ацетилхолін у синаптичній щілині, доводить важливу роль холінергічної недостатності в розвитку психоневрологічних ускладнень. Пригнічення його активності призводить до підвищення концентрації ацетилхоліну, конкурентного зв'язування останнього з M_1 -постсинаптичними рецепторами й відновлення холінергічної активності [18].

Крім того, відзначається реакція холінергічної системи на травму, пов'язану з оперативним втручанням [24]. Протизапальні медіатори активують аферентні волокна n. vagus, сигнали по яких ідуть до дорсальних моторних ядер, а потім через еферентні шляхи блукаючого нерва стимулюють викид ацетилхоліну. Останній, взаємодіючи з нікотинними α -7-рецепторами на макрофагах та інших запальних клітинах, призводить до пригнічення активності білка NF- κ B (nuclear factor kappa B) [27] — сигнального білка, що бере участь у регуляції запальної реакції, індукції апоптозу й клітинної проліферації. При активації NF- κ B переміщується з цитоплазми в ядро, викликаючи експресію генів синтезу низки ефекторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6 і IL-18), індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) і циклооксигенази 2-го типу (COX-2) [28]. Відповідно його пригнічення зменшує секрецію цих прозапальних цитокінів [27, 28]. Також встановлено, що вплив ацетилхоліну на макрофаги зменшує їх здатність до проникнення в гіпокамп, що перешкоджає розвитку нейрозапалення [28]. Це так званий холінергічний протизапальний шлях.

Універсальними факторами, що запускають патологічні процеси при операціях на відкритому серці, є зниження доставки кисню до головного мозку й гіперфузія, що призводять до ішемічного пошкодження

головного мозку й розвитку післяопераційних психоневрологічних ускладнень [22, 23, 30].

Гіпоксія та ішемія тканин супроводжуються активною перекисною окисненням ліпідів. Як відомо, до складу клітинних мембран входить велика кількість фосфоліпідів. При появі в мембрані вільних радикалів (ВР) імовірність їх взаємодії з жирною кислотою наростає зі збільшенням числа кратних зв'язків. Оскільки ненасичені жирні кислоти забезпечують мембранам велику рухливість, то їх зміни в результаті процесів перекисного окиснення ліпідів призводять до збільшення в'язкості мембран і часткової втрати бар'єрних функцій.

Найбільш чутливий до гіперпродукції ВР і так званого оксидативного стресу головний мозок. Оксидативний стрес, що призводить до гіперпродукції ВР і деструкції мембран, пов'язаної з активацією фосфоліпазного гідролізу, відіграє в патогенетичних механізмах ішемії мозку особливо значущу роль. У цих випадках основним фактором, що ушкоджує мітохондріальні, плазматичні й мікосомальні мембрани, є високоактивний гідроксильний радикал ОН. Підвищена продукція ВР, що ініціюється при ішемії мозку арахідоновою кислотою, є однією з причин тривалого спазму судин і зриву церебральної авторегуляції, а також прогресування постішемичного набряку й набухання за рахунок дезінтеграції нейронів і пошкодження мембранних насосів. У процесі ішемії внаслідок енергодефіциту знижується активність ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази, каталази й глутатіонпероксидази. Одночасно зменшується кількість практично всіх водо- і жиророзчинних антиоксидантів.

Отже, з огляду на механізм розвитку психоневрологічних ускладнень при операціях на відкритому серці, обов'язковим напрямком їх профілактики й лікування є застосування препаратів, що відновлюють синтез нейромедіатора ацетилхоліну (холіну альфосцерат), і препаратів, що дають антиоксидантний і антигіпоксантний ефекти, здатні зменшувати глутаматну ексайтотоксичність (мексидол). На українському фармацевтичному ринку вони представлені Медотиліном і Елфунатом (World Medicine), що довели свою ефективність і безпеку в численних клінічних дослідженнях.

Холіну альфосцерат (Медотилін) — доведена ефективність і безпека нейропротекції в умовах операцій на відкритому серці

Холіну альфосцерат (Медотилін) належить до групи нейропротективних лікарських засобів, що чинять центральну холіноміметичну дію. Потрапляючи в організм, холіну альфосцерат розщеплюється на метаболічно захищений холін і гліцерофосфат. Завдяки швидкому підвищенню концентрації в плазмі й електричній нейтральності холін, що вивільняється при розпаді холіну альфосцерату, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і служить донором для синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холінергічних нейронів. Холіну альфосцерат також чинить дозозалежну стимулюючу дію на виділення

ацетилхоліну з пресинаптичної щілини, демонструючи фармакологічний ефект центрального холіноміметика. У результаті відбувається посилення холінергічної активності за рахунок збільшення синтезу ацетилхоліну і його вивільнення. Холіноміметична активність холіну альфосцерату в людини підтверджена його стимулюючим впливом на секрецію гормону росту [31].

Крім того, у процесі метаболізму холіну альфосцерату вивільняється гліцерофосфат, попередник фосфатидилхоліну — основного компонента нейрональних мембран. Гліцерофосфат активізує синтез фосфоліпідів мембрани нейронів і тим самим підвищує пластичність мембран і функцію рецепторного апарату. На моделі щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією показана здатність холіну альфосцерату уповільнювати розвиток астрогліозу й перешкоджати руйнуванню фосфорильованих нейрофіламентів, запобігаючи таким чином загибелі нейронів [32].

Холіну альфосцерат є безпосереднім учасником процесів передачі нервових імпульсів у холінергічних нейронах головного мозку, він прискорює відновлення тканини головного мозку й посилює метаболізм центральної нервової системи [31]. Клінічно — відновлює свідомість, справляючи пробуджуючий ефект, покращує когнітивні, емоційні й поведінкові функції.

При цьому його застосування не супроводжується розвитком характерних для даної групи лікарських засобів побічних ефектів, що свідчить про високий профіль безпеки препарату. Зокрема, він не зв'язується з ацетилхоліновими рецепторами, не впливає на активність холінестерази, не втручається в механізми церебральної авторегуляції [32].

Висока клінічна ефективність і добра переносимість холіну альфосцерату були показані при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу, нейродегенеративних захворюваннях, черепно-мозкових травмах, а також при кардіохірургічних втручаннях, у тому числі на відкритому серці. У великому дослідженні S.G. Barbagallo et al. [35] були подані результати спостереження за 2058 пацієнтами з гострим порушенням мозкового кровообігу (інсультом або транзиторною ішемічною атакою). Було показано, що застосування холіну альфосцерату сприяє більш швидкому регресу неврологічного дефіциту, вірогідному зменшенню функціонального обмеження повсякденної діяльності й покращанню когнітивних функцій.

L. Parnetti et al. проаналізували результати 13 клінічних досліджень холіну альфосцерату, у тому числі з використанням подвійного сліпого методу, у яких брали участь у цілому 1570 пацієнтів з хворобою Альцгеймера або судиною деменцією [33]. На тлі лікування у хворих вірогідно покращилися стан когнітивних функцій (пам'яті, уваги) і емоційний стан (зниження дратівливості й емоційної лабільності), зменшилася вираженість загальної слабкості й запаморочення. Досліджуваний препарат був безпечний і добре переносився літніми пацієнтами.

У відкритому дослідженні за участю 116 хворих із черепно-мозковою травмою встановлено, що холіну альфосцерат зменшує вираженість клінічних симпто-

мів, послаблює прояви неврологічного дефіциту (в гострому періоді), покращує мнестичні функції, справляє позитивний вплив на кровотік у середній мозковій артерії [34].

У дослідженні М.М. Одинак [36] за участю 49 пацієнтів віком від 42 до 82 років, яким проводились оперативні втручання на серці, було показано, що ступінь приросту ВВ фракції креатинкінази в групі хворих, які отримують холіну альфосцерат, вірогідно нижче — 20 % проти 46 % у контрольній групі. При аналізі виникнення післяопераційних психоневрологічних ускладнень виявлено, що в групі досліджуваного препарату не було зафіксовано жодного випадку ішемічного інсульту, а кількість випадків післяопераційних енцефалопатій становила лише 4,6 %, тоді як у групі контролю ці показники становили 2,3 і 9,4 % відповідно.

Це дозволило авторам дослідження зробити висновок, що холіну альфосцерат істотно знижує несприятливі наслідки інтраопераційної гіпоксії щодо мозкової тканини, що проявляється зменшенням числа ускладнень з боку центральної нервової системи.

Мексидол (Елфунат) — ефективна антиоксидантна й антигіпоксична дія в умовах операцій на відкритому серці

Мексидол (оксиметилетилпіридину сукцинат, Елфунат) — лікарський препарат, молекула якого складається з двох компонентів: 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину, що чинить антиоксидантну дію, і залишка янтарної кислоти, що забезпечує антигіпоксичний ефект [37, 38]. Мексидол перериває ішемічний каскад, впливаючи на найважливіші його етапи: розлад енергосинтезу, глутаматну ексайтотоксичність і оксидативний стрес. Завдяки універсальному механізму дії препарат може застосовуватися при всіх нозологіях, що супроводжуються ішемією і гіпоксією, але в першу чергу — при ішемії найбільш енерговитратних органів і систем організму — нервової і серцево-судинної [37].

Пряма антиоксидантна активність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину обумовлена наявністю в його молекулі рухомого атома водню, пов'язаного з киснем, тобто за механізмом дії він належить до донаторів протона, що взаємодіє з пероксирадикалами, які утворюються в процесі перекисного окиснення ліпідів [39]. Антигіпоксична активність сукцинату (залишка янтарної кислоти) пов'язана з підтриманням в умовах гіпоксії активності сукцинатоксидазної ланки. Це ФАД-залежна ланка циклу Кребса, яка в умовах гіпоксії пригнічується пізніше від НАД-залежних оксидаз, що дозволяє певний час підтримувати енергопродукцію в клітині за умови наявності в мітохондріях субстрату окиснення в даній ланці — сукцинату (янтарної кислоти).

Останніми роками встановлено, що янтарна кислота може реалізовувати свої ефекти так само, як і ліганд орфанного рецептора GPR91 (кодованого геном SUCNR1), розташованого на мембрані цитоплазми

клітини й сполученого з G-білками. Зв'язування сукцинату зі своїми специфічними рецепторами (GPR91) може запускати каскад біохімічних реакцій, що також підвищують резистентність організму до нестачі кисню [40]. Підвищена кількість сукцинату може утворюватися в процесі низки хімічних реакцій. Наприклад, у головному мозку активізується амінобутиратний шунт (цикл Робертса), у результаті чого з глутамату утворюється янтарна кислота [41]. Крім того, описана можливість утворення сукцинату з fumarату в результаті оборотної реакції циклу Кребса [42].

Також виявлена здатність мексидолу модулювати рецепторні комплекси мембран мозку, зокрема бензодіазепіновий, ГАМК, ацетилхоліновий, посилюючи їх здатність до зв'язування зі специфічними лігандами [43].

Виявлено, що мексидол підвищує вміст полярних фракцій ліпідів (фосфатидилсерину й фосфатидилінозиту) і знижує співвідношення холестерину/фосфоліпідів у біомембранах, зменшує їх в'язкість і збільшує плинність, що свідчить про його ліпідорегулюючі властивості [44]. Показано, що препарат може модулювати активність мембранозв'язаних ферментів: кальційнезалежної фосфодіестерази, аденілатциклази, альдоредуктази, ацетилхолінестерази [45].

У дослідженнях *in vitro* встановлено, що мексидол вірогідно пригнічує як аскорбатзалежне (неферментативне), так і НАДФН2-залежне (ферментативне) залізоіндуковане перекисне окиснення ліпідів у гомогенатах мозку, не впливає на активність 1-ізоферменту глутатіон-S-трансферази й каталази, проте значно підвищує активність Se-залежної глутатіонпероксидази. При вивченні впливу мексидолу на активність NO-синтази виявлено, що досліджуваний препарат не впливає на активність нейрональної, але помірно пригнічує активність індукційної ізоформи [46].

З огляду на дані ефекти мексидолу, і перш за все його здатність пригнічувати вільнорадикальне окиснення ліпідних мембран, пов'язуючи перекисні радикали ліпідів, підвищуючи резистентність організму до дії екстремальних факторів і кисневодефіцитних станів, його ефективність була оцінена в профілактиці й лікуванні оксидативного стресу у хворих на ІХС, оперованих в умовах штучного кровообігу (ШК) [47].

Було обстежено 77 хворих на ІХС, оперованих на відкритому серці в умовах ШК, серед них було 75 осіб чоловічої і 2 — жіночої статі. Значна частина оперованих хворих перебувала у віковій групі від 51 до 60 років. Першу групу становили пацієнти (n = 20), які отримували мексидол у загальній дозі 500 мг на 100–120 мл фізіологічного розчину краплинно дворазово протягом 10–12 хв упродовж 5 днів до і після операції, другу групу — хворі (n = 52), яких не лікували мексидолом.

Результати дослідження показали, що в пацієнтів, які отримували мексидол, зменшується ступінь метаболічних порушень і покращується перебіг післяопе-

раційного періоду, що підтверджується зменшенням кількості операційних і післяопераційних ускладнень, скороченням тривалості штучної вентиляції легенів (ШВЛ) після операції і термінів госпіталізації оперованих хворих.

У дослідженні А.А. Єременко та співавт. [48] у 40 хворих на ішемічну хворобу серця оцінювалася дія мексидолу на ступінь вираженості системної запальної відповіді після операцій ревазуляризації міокарда в умовах штучного кровообігу. Хворі основної групи (n = 20) отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат (мексидол) протягом 5 діб до операції, інтраопераційно і протягом 5 діб після операції. Хворі контрольної групи (n = 20) отримували ізотонічний розчин натрію хлориду. Вираженість системної запальної відповіді оцінювали за концентраціями прозапальних цитокінів —IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) і С-реактивного білка (СРБ). Для оцінки ступеня пошкодження внутрішніх органів досліджували динаміку біохімічних показників — рівні ферментів (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, γ -глутамілтранспептидаза, лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа) і міоглобіну в сироватці крові.

У післяопераційному періоді в обох групах хворих спостерігалася значне збільшення концентрацій IL-6, IL-8, TNF- α , СРБ, проте в основній групі воно було статистично значимо нижчим, ніж у контрольній (p < 0,05). У групі хворих, які отримували мексидол, збільшення рівня ферментів і міоглобіну в сироватці крові після операції було менш вираженим, ніж у групі плацебо (p < 0,05).

Отже, показано, що мексидол знижує вираженість синдрому системної запальної відповіді після операцій ревазуляризації міокарда в умовах штучного кровообігу і чинить органопротекторну дію.

Досвід комплексного застосування препаратів Елфунат (мексидол) і Медотилін (холіну альфосцерат) з метою профілактики й лікування психоневрологічних ускладнень після проведеної операції на відкритому серці зі штучним кровообігом

Комплексне застосування холіну альфосцерату й мексидолу дозволяє забезпечувати процеси нейропротекції і нейропластичності клітин мозку необхідною енергією, а синергізм між компонентами даної комбінації, обумовлений їх дією на різні механізми патологічного процесу, дозволяє посилювати терапевтичний ефект і скорочувати тривалість лікування після операції на відкритому серці. Це було показано в дослідженні, проведеному на базі регіонального центру кардіохірургії Одеської обласної лікарні.

У 2020 році в ньому було виконано 158 операцій на відкритому серці в умовах штучного кровообігу. У 13 % випадків (22 пацієнти) в ранньому післяопераційному періоді спостерігалися психоневрологічні ускладнення, пов'язані із системною запальною відповіддю, множинними мікроемболами, реперфузійними процесами, гіпероксидним пошкодженням. У 96 % вони були представлені (II тип) зниженням інтелектуальної функції, сплутаністю свідомості, порушенням пам'яті, неметаболічними судомними нападами без ознак фокального пошкодження мозку; в 4 % (I тип) — смертю внаслідок інсульту або гіпоксичної енцефалопатії, минушого порушення мозкового кровообігу, ступору або коми. Психоневрологічні ускладнення II типу призводять до значного збільшення часу перебування у відділенні інтенсивної терапії, не дозволяють проводити ранню психофізичну реабілітацію, збільшують ризик розвитку септичних ускладнень, а

Таблиця 1. Час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії при виникненні психоневрологічних ускладнень типу II (2020 рік)

Вік	Кількість пацієнтів із психоневрологічними ускладненнями типу II, n (%)	Середній час перебування у відділенні інтенсивної терапії — загальний час (год)
50–60	1 (0,63)	72 — 72
60–70	8 (5,06)	96 — 768
70–80	12 (7,59)	132 — 1584
80–85	1 (0,63)	72 — 72
Усього	22 (13,92)	2496

Таблиця 2. Час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії при виникненні психоневрологічних ускладнень типу II на тлі використання комбінації Елфунат + Медотилін (січень — липень 2021 року)

Вік	Кількість пацієнтів із психоневрологічними ускладненнями типу II, n (%)	Середній час перебування у відділенні інтенсивної терапії — загальний час (год)
50–60	0 (0)	0 — 0
60–70	4 (3,7)	56 — 224
70–80	6 (5,55)	75 — 450
80–85	1 (0,9)	72 — 72
Усього	11 (10,18)	746

також супроводжуються значними економічними витратами.

Як правило, середній час перебування у відділенні інтенсивної терапії після операції на відкритому серці в неускладнених випадках становить 38 годин. Час перебування в ньому при виникненні психоневрологічних ускладнень II типу наведено в табл. 1.

З 1 січня 2021 року всім пацієнтам після надходження у відділення інтенсивної терапії проводилася в/в інфузія препарату Елфунат 200 мг з повторенням через 12 годин, Медотилін 1000 мг вводився через 3–4 години (при відлученні від апарату ШВЛ), на наступний день — в/в інфузія Елфунату 300 мг 2 рази на день з інтервалами 12 год.

Прооперовано 108 хворих. У 10 % випадків (11 пацієнтів) у ранньому післяопераційному періоді спостерігалися психоневрологічні ускладнення II типу (табл. 2).

Автори дослідження дійшли висновку, що на тлі використання комбінації препаратів Елфунат і Медотилін у пацієнтів після проведеної операції на відкритому серці відзначається значне зменшення кількості психоневрологічних ускладнень II типу і скорочення часу перебування у відділенні інтенсивної терапії. Це дозволяє рекомендувати дану терапію всім пацієнтам при проведенні оперативного втручання на серці, особливо хворим похилого віку.

Висновки

— При проведенні операцій на відкритому серці найбільш часто розвиваються психоневрологічні ускладнення: інсульт зустрічається в 4,8 % випадків, дифузна енцефалопатія — у 12 %, зміни поведінки — в 5–40 %, когнітивна дисфункція — у 12–79 %, психічні розлади — у 13–64 %.

— Причинами розвитку психоневрологічних ускладнень при операціях на відкритому серці є дефіцит ацетилхоліну з подальшою дисфункцією холінергічної системи й оксидативний стрес, що виникає в результаті гіпоксії, гіперперфузії і системної запальної реакції. У зв'язку з цим перспективним напрямком профілактики й лікування психоневрологічних ускладнень вважається призначення препаратів, що відновлюють синтез ацетилхоліну, — холіну альфосцерату (Медотилін), і препаратів, що пригнічують оксидативний стрес, — мексидолу (Елфунат).

— Холіну альфосцерат (Медотилін) належить до групи нейропротективних лікарських засобів, що чинять центральну холіноміметичну дію. Потрапляючи в організм, він розщеплюється на метаболічно захищений холін і гліцерофосфат. Завдяки швидкому підвищенню концентрації в плазмі й електричній нейтральності холін, що вивільняється при розпаді холіну альфосцерату, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і служить донором для синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холінергічних нейронів. Крім того, у процесі метаболізму холіну альфосцерату вивільняється гліцерофосфат, попередник фосфатидилхоліну — основного компо-

нента нейрональних мембран. Гліцерофосфат активізує синтез фосфоліпідів мембрани нейронів і тим самим підвищує пластичність мембран і функцію рецепторного апарату.

— Мексидол (Елфунат) — препарат, молекула якого складається з двох компонентів: 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину, що має антиоксидантну дію, і залишка янтарної кислоти, що забезпечує антигіпоксичний ефект. Пряма антиоксидантна активність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину обумовлена наявністю в його молекулі рухомого атома водню, пов'язаного з киснем, тобто за механізмом дії він належить до донаторів протона, що взаємодіє з пероксирадикалами, які утворюються в процесі перекисного окиснення ліпідів. Антигіпоксична активність сукцинату (залишка янтарної кислоти) пов'язана з підтриманням в умовах гіпоксії активності сукцинатоксидазної ланки.

— У дослідженні, проведеному на базі регіонального кардіохірургічного центру Одеської обласної лікарні, було продемонстровано, що комплексне застосування Медотиліну й Елфунату дозволяє зменшити частоту психоневрологічних ускладнень, а також скоротити тривалість лікування в стаціонарі.

Список літератури

1. Хенсли Ф.А., Мартин Д.Е., Гревли Г.П. *Практическая кардиоанестезиология*. М.: МИА, 2008. 1104.
2. Иванов С.В. *Психические расстройства, связанные с хирургическими вмешательствами на открытом сердце. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2005. № 3. 2005.
3. Arrowsmith J.E., Grocott H.P., Reves J.G., Newman M.F. *Central nervous system complications of cardiac surgery*. *Brit. J. Anesth.* 2000. Vol. 84. № 3. P. 378-393.
4. Newman M.F., Mathew J.P., Grocott H.P., Mackensen G.B., Monk T., Welsh-Bohmer K.A. et al. *Central nervous system injury associated with cardiac surgery*. *Lancet*. 2006. 368. 694-703.
5. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Алекян Б.Г., Шумков К.В., Какучая Т.Т., Медресова А.Т., Пак Н.Л., Смирнова Ю.Ю. *Непосредственные результаты хирургического и эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца: периоперационные осложнения, факторы риска, прогноз. Креативная кардиология*. 2001. № 1.
6. Шабалова А.В., Джибладзе Д.Н., Казаков Э.Н., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю. *Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования: виды, патогенез, профилактика. Атмосфера. Нервные болезни*. 2004. № 4. С. 9-13.
7. Corr L. A., Stables R. *Managing heart disease*. *Eur. Heart J.* 2003. 5. 43-48.
8. Козлов К.Л., Хубулаева Г.Г., Белевитин А.Б. *Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста*. М.: Изд-во РАМН, 2007.
9. Цыган Н.В. *Мозговая дисфункция после операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения*. *Воен.-мед. журн.* 2013. Т. 334. № 11. С. 30-35.
10. Hshieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R., Inouye S.K. *Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence*. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008. 63(7). 764-772.

11. Fox C., Smith T., Maidment I., Chan W.Y., Bua N., Myint P.K., Boustani M., Kwok C.S., Glover M., Koopmans I., Campbell N. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age and Ageing*. 2014. 43(5). 604-615.
12. Hiratzka L.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. *Anesth. Analg.* 2010. 111. № 2. 279-315.
13. Carrascal Y., Guerrero A.L. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future. *Neurologist*. 2010. 16. № 3. 152-164.
14. Goto T., Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. *J. Anesth.* 2014. 28. № 2. 242-248.
15. Baumgartner W.A. Neuroprotection in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2005. 79. 2254-2256.
16. Barclay L.L., Gibson G.E., Blass J.P. Impairment of behavior and acetylcholine metabolism in TH1 amine deficiency. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1981. 217. 537-543.
17. Andrew H., Buckley N.A. Pharmacological management of anticholinergic delirium: theory, evidence and practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016. 81(3). 516-524.
18. Gamberini M., Bolliger D., Lurati Buse G.A., Burkhart C.S., Grapow M., Gagneux A., Filipovic M., Seeberger M.D., Pargger H., Siegemund M., Carrel T., Seiler W.O., Berres M., Strebel S.P., Monsch A.U., Steiner L.A. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery — a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*. 2009. 37(5). 1762-1768.
19. Bokeriia L.A., Golukhova E.Z., Breskina N.Y. et al. Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Cerebrovasc. Dis.* 2007. Vol. 23. P. 50-56.
20. Borger M.A., Peniston C.M., Weisel R.D. et al. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. Vol. 121. P. 743-749.
21. Futrell N. Pathophysiology of acute ischemic stroke: New concepts in cerebral embolism. *Cerebrovasc. Dis.* 1999. 8. 2-5.
22. Caplan L.R., Wong K.S. et al. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc. Dis.* 2006. 21. 3. 145-153.
23. Gottesman R.F., Sherman P.M. et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke*. 2006. 37. 9. 2306-2311.
24. Warren J.S., Ward P.A. The inflammatory response. *Hematology*. 6th ed. Eds. E. Beutler, B.S. Coller, M.A. Lichtman et al. New York: McGrawHill, 2001. 67.
25. Asimakopoulos G., Thompson R., Nourshargh S. et al. An antiinflammatory property of aprotinin detected at the level of leucocyte extravasation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. 120. 361-369.
26. Светлова Н.Ю. Патфизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2006. 3. 24-27.
27. Lawrence T. The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2009. 1(6). a001651.
28. Zila I., Mokra D., Kopincova J., Kolomaznik M., Javoraka M., Calkovska A. Vagal-immune interactions involved in cholinergic anti-inflammatory pathway. *Physiological Research*. 2017. 66 (Suppl. 2). 139-145.
29. Nicolini F. Early neurological injury after cardiac surgery: insights from a single centre prospective study. *Acta Biomed.* 2013. Vol. 84. № 1. 44-52.
30. Murkin J.M., Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br. J. Anaesth.* 2009. Suppl. 1. i3-13.
31. Еришова А.К. К вопросу о лечебных свойствах дженериков и оригинальных препаратов на примере центральных холинэргических веществ. *РМЖ*. 2011. 29. 1824.
32. Никонов В.В. Коррекция холинэргической недостаточности у больных с острой и хронической цереброваскулярной патологией. *Новости медицины и фармации. Неврология*. 2012.
33. Parnetti L., Amenta F., Galla V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. № 16. P. 2041-2055.
34. Даминов В.Д., Германович В.В. Применение Глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. *Фарматека*. 2007. № 15.
35. Barbagallo S.G. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann. NY Acad. Sci.* 1994. 717. 253-269.
36. Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы (нейрометаболическая терапия при патологии нервной системы). СПб.: ВМедА, 2001. С. 63.
37. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейротропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009. 6. 28-31.
38. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012. 112(12). 86-90.
39. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2003. 66(4). 66-70.
40. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. *Физиологический журнал*. 2013. 59(6). 141-54.
41. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). М., 2011. 176 с.
42. Pearl J.M., Hiramoto J., Laks H., Drinkwater D.C., Chang P.A. Fumarate-enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium. *Ann. Thorac. Surg.* 1993. 57. 1636-641.
43. Серединин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. и др. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально стрессовую реакцию и связывание НЗ диазепам в мозге инбредных мышей. *Химико-фармацевтический журнал*. 1987. 2. 134-37.
44. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 272 с.
45. Полянский Н.Б., Смирнов Л.Д., Шведова А.А. и др. Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика оксипиридинами. *Вопросы медицинской химии*. 1983. 28(1). 123-27.
46. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012. 112(2). 35-9.

47. Трубицына Е.С., Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В. Применение антиоксиданта Мексидола у больных ИБС при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018. № 2.

48. Еременко А.А., Зюляева Т.П., Егоров В.М., Сидоренко Я.В., Фоминых М.В. Влияние Мексидола на выраженность системного воспалительного ответа у больных при операциях

реvascularизации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Анестезиология и кардиореанимация*. 2008. 1. 67-72.

Отримано/Received 18.05.2021

Рецензовано/Revised 03.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021 ■

O.A. Hitalchuk, Archil Kaluzha

Regional Center of Cardiosurgery of Odessa Regional Hospital, Odessa, Ukraine

Combined therapy with Medotilin/Elfunat for the prevention and treatment of neuropsychiatric complications after open-heart surgery

Abstract. After open-heart surgery, postoperative neuropsychiatric complications often develop: stroke — in 4.8 % of cases, diffuse encephalopathy — in 12 %, behavior changes — in 5–40 %, cognitive impairment — in 12–79 %, mental disorders — in 13–64 %. The causes of their development are acetylcholine deficiency with subsequent dysfunction of the cholinergic system and oxidative stress, which result from hypoxia, hypoperfusion, and a systemic inflammatory reaction. In this regard, the appointment of drugs that restore the acetylcholine synthesis — choline alfoscerate (Medotilin),

and drugs that suppress oxidative stress — mexidol (Elfunate) is considered a promising direction for the prevention and treatment of neuropsychiatric complications. The study conducted on the basis of the regional cardiac surgery center of the Odessa Regional Hospital demonstrated that the combined use of Medotilin and Elfunate can reduce the frequency of neuropsychiatric complications, as well as reduce the duration of treatment in the hospital.

Keywords: open-heart surgery; neuroprotection; Medotilin; Elfunate