

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть

23 мая 2008 г.

Регистрационный № 099-1107

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ПЕРИТУМОРАЛЬНОГО ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

АВТОРЫ: д-р. мед. наук, проф., чл.-кор. НАНБ А.Ф. Смянович, д-р. биол. наук, проф. Э.П. Титовец, канд. мед. наук Ю.Н. Лукашейко, канд. биол. наук Л.П. Пархач, науч. сотр. Д.Н. Шкут, науч. сотр. В.В. Булгак

Минск 2008

Инструкция предназначена для нейрохирургов, неврологов, онкологов, врачей отделений интенсивной терапии, реанимации и анестезиологии.

Данная инструкция может быть рекомендована к использованию в нейрохирургических, неврологических отделениях, занимающихся лечением новообразований головного мозга, сопровождающихся перифокальным отеком.

В инструкции изложены критерии оценки выраженности перитуморального отека у больных с новообразованиями головного мозга различного генеза и алгоритм проведения антиоксидантной терапии. В зависимости от степени выраженности перитуморального отека предложены схемы антиоксидантной терапии на дооперационном этапе, а также рекомендации по назначению антиоксидантов интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде.

Цель инструкции – включить антиоксидантную терапию в схемы лечения отека при новообразованиях головного мозга.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Магнитно-резонансный, рентгеновский компьютерный томографы.

Программное обеспечение (например, eFilm Medical), позволяющее по данным МРТ (формат DICOM) определять размеры опухоли и перитуморального отека.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показанием к применению является наличие объемного образования головного мозга с перифокальным отеком, верифицированным методами нейровизуализации (КТ или МРТ) с целью назначения патогенетической терапии перитуморального отека на дооперационном этапе и профилактики возникновения его в послеоперационном периоде.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания: аллергические реакции на препараты и компоненты, с осторожностью применяется у детей, при беременности.

Побочные эффекты: в редких случаях возможны кратковременное возбуждение, сонливость, повышение артериального давления, аллергические реакции (кожные высыпания и др.), местные реакции — боль, жжение, зуд, гиперемия, уплотнение в месте введения.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ОТЕКА

Основная роль в механизме регуляции водного обмена головного мозга и развитии церебрального отека принадлежит водным трансмембранным каналобразующим белкам — аквапоринам. В головном мозге находятся аквапорины AQP1 (эндотелиальные клетки микрососудов, апикальная мембрана эпителиальных клеток хориоидального сплетения), AQP4

(мембраны концевых отростков ножек астроцитов в контакте с кровеносными сосудами, клетки эпендимы, эндотелий), AQP9 (отростки и тела астроцитов, клетки эпендимы, внутренняя митохондриальная мембрана), ответственные за поддержание его водного гомеостаза. Опухоли головного мозга сопровождаются перифокальным отеком, что обусловлено нарушением синтеза водных каналов. AQP1 экспрессируется в эндотелиальных клетках микрососудов злокачественных глиом и метастатических опухолей головного мозга, AQP4 — в клетках нейроглии при метастазах в головной мозг. Уровень экспрессии AQP1 ниже в центре опухоли по сравнению с периферией, что обуславливает перифокальную реакцию головного мозга, представленную перитуморальным отеком. При нейрохирургических операциях головной мозг подвергается воздействию высоких уровней парциального давления атмосферного кислорода, что приводит к развитию оксидантного стресса, вызывающего накопление продуктов перекисного окисления липидов. В результате ингибирования активными формами кислорода аквапоринов AQP1 и AQP9 нарушается отток воды в цереброспинальную жидкость. Аквапорин AQP4 эндотелия сосудов, не чувствительный к ингибирующему действию окислителей, продолжает транспортировать воду в экстракапиллярное пространство, создавая предпосылки для развития интерстициального отека головного мозга.

Ингибирующее действие окислителей на аквапорины AQP1 и AQP9 обратимо при действии восстановителей (антиоксидантов), что обосновывает их применение при лечении перифокального отека на фоне опухолей головного мозга и других патологических состояний, связанных с нарушением водного баланса. Поэтому предложено стандартные схемы лечения перитуморального отека дополнить комплексом антиоксидантных препаратов. Дозировка фармакологических препаратов определяется в зависимости от степени выраженности перитуморального отека.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

1. Выполнение МРТ головного мозга на дооперационном этапе в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях с контрастным усилением.

2. Определение размеров опухоли и перифокального отека, вычисление коэффициента выраженности перитуморального отека.

3. Назначение антиоксидантной терапии в до-, интра- и послеоперационном периодах в зависимости от степени выраженности перитуморального отека.

4. Проведение КТ-мониторинга для оценки выраженности отека головного мозга, радикальности оперативного вмешательства, визуализации послеоперационных изменений.

1. Магнитно-резонансная томография

МРТ позволяет получить информацию о характере опухоли, ее

распространенности и четкости границ, выраженности перифокального отека.

МРТ выполняется в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях с контрастированием магневистом в дозе 0,2 мл/кг массы тела в режимах T₁ и T₂ ВИ.

МРТ-симптомы опухолей головного мозга:

- Структура (состояние центральной и периферической частей опухоли, характеристика сигнала — гомо- или гетерогенный)
- Граница (четкая дифференциация, слабая, изменение ее на постконтрастных изображениях)
- Характер роста опухоли (солидный, инфильтративный, смешанный)
- Перифокальный отек
- Масс-эффект (уменьшение субарахноидального пространства, компрессия желудочков, смещение срединных структур)
- Контрастное усиление (диффузное или узловое, гомо- или гетерогенное)
- Некроз
- Кровоизлияние
- Гидроцефалия
- Метастазирование

2. Оценка выраженности перитуморального отека

МРТ-изображения, представленные в формате DICOM, обрабатываются при помощи компьютерных программ (например, eFilm Medical). В аксиальных, сагиттальных и фронтальных плоскостных изображениях производится расчет площади перитуморального отека и опухоли. По каждому из выбранных срезов рассчитываются коэффициенты выраженности перитуморального отека по формуле:

$$k_n = \frac{S_1 \cdot S_2}{S_2},$$

где k_n — коэффициент выраженности перитуморального отека,

S_1 — площади перитуморального отека и опухоли,

S_2 — площадь опухоли.

Рассчитывается средний арифметический коэффициент выраженности перитуморального отека по формуле:

$$k = \frac{\sum k_n}{n},$$

где k — средний коэффициент выраженности перитуморального отека,

n — количество выбранных срезов.

В зависимости от коэффициентов предложены 3 степени градации выраженности перитуморального отека:

слабо выраженный — $k \sim 1-1,65$;

умеренно выраженный — $k \sim 1,66-2,5$;

сильно выраженный — $k \sim$ более 2,6.

3. Антиоксидантная терапия

Антиоксикапс с селеном (β -каротин — 6 мг, α -токоферола ацетат — 30 мг, аскорбиновая кислота — 100 мг, селен дрожжевой — 0,03 мг). Выпускается в желатиновых капсулах по 500 мг.

Эмоксипин (6-метил-2-этилпиридин-3-ола гидрохлорид). Выпускается: 1% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл (10 мг), 3% раствор в ампулах по 5 мл (150 мг).

Дооперационный этап

1) слабо выраженный перитуморальный отек ($k \sim 1-1,65$)

- Антиоксикапс с селеном 1000 мг/сут (в 1–2 приема)
- Эмоксипин 5–10 мг/кг 1 раз в сут (внутривенно капельно, предварительно растворив в 200 мл натрия хлорида изотонического, вводят со скоростью 20–30 капель в мин)

2) умеренно выраженный перитуморальный отек ($k \sim 1,66-2,5$)

- Антиоксикапс с селеном 1500 мг/сут (в 2–3 приема)
- Эмоксипин 10–15 мг/кг 1 раз в сут (внутривенно капельно, предварительно растворив в 200 мл натрия хлорида изотонического, вводят со скоростью 20–30 капель в мин)

3) выраженный перитуморальный отек ($k \sim$ более 2,6)

- Антиоксикапс с селеном 2000 мг/сут (в 2–3 приема)
- Эмоксипин 15–20 мг/кг 1 раз в сут (внутривенно капельно, предварительно растворив в 200 мл натрия хлорида изотонического, вводят со скоростью 20–30 капель в мин)

Интраоперационный этап

- Эмоксипин 15–20 мг/кг 1 раз в сут

Антиоксидантная терапия в послеоперационном периоде

- Антиоксикапс с селеном 1500 мг/сут (в 2–3 приема)
- Эмоксипин 5–10 мг/кг 1 раз в сут в течение 10–15 дней (внутривенно капельно, предварительно растворив в 200 мл раствора натрия хлорида изотонического, вводят со скоростью 20–30 капель в мин). В последующем — внутримышечно 60–300 мг 2–3 раза в сут в течение 3–4 недель

Критерии эффективности

- 1) регресс общемозговой и очаговой неврологической симптоматики;
- 2) нормализация внутричерепного давления (ВЧД) по данным:
 - мониторинга ВЧД с использованием интракраниальных датчиков;
 - нейроофтальмологического обследования (глазное дно);
 - измерения давления спинномозговой жидкости (люмбальная или вентрикулопункция).
- 3) уменьшение зоны отека по данным нейровизуализации (КТ, МРТ).