

УДК 616.714+616.831]-001-06:616.831-005.98-08

ЛІКУВАЛЬНІ МОЖЛИВОСТІ ПРЕПАРАТУ «L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТ» У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

П. В. Спасіченко

Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України, Київ

Ключові слова: черепно-мозкова травма, набряк мозку, лікування, L-лізину есцинат.

Нині травми посідають друге місце серед причин інвалідності, третє — серед причин смертності населення. Черепно-мозковим травмам належить 30–40% у загальній структурі травматизму, а серед поєднаних травм їхня частка становить близько 80% [1, 2, 5]. Високий показник летальності хворих з гострою тяжкою черепно-мозковою травмою зумовлений як травматичним ушкодженням тканини мозку, так і травматичним (вазогенним) набряком мозку, найчастіше деструктивної його форми. Тому питання профілактики та лікування набряку мозку є надзвичайно актуальними.

Патологічна роль процесів набряку та набухання головного мозку полягає в тому, що вони: посилюють і (чи) спричиняють компресію і зміщення структур мозку, створюють внутрішньочерепну гіпертензію; порушують кровообіг, метаболічні процеси і функціональний стан мозку; ускладнюють перебіг посттравматичного періоду; можуть стати причиною смерті потерпілого.

Для профілактики розвитку набряку та набухання мозку важливими є: забезпечення адекватного мозкового кровотоку і газообміну; запобігання чи ліквідація порушення водно-сольового і кислотного-основного станів; нормалізація проникності стінок судин. Останньому дотепер не приділяли належної уваги. Не було препаратів, що безпосередньо і достатньо ефективно впливали б на судинну проникність, нормалізуючи її.

У лікуванні набряку й набухання головного мозку нині застосовують дегідратаційну терапію, спрямовану на ліквідацію набряку та набухання мозку, що вже виникли [4]. Застосовують препарати двох основних груп — препарати осмотичної дії, салуретики.

Механізм дії перших базується на створенні осмотичного градієнта між плазмою і тканиною мозку в результаті первинного підвищення осмотичного тиску плазми за рахунок уведених препаратів.

Салуретики первинно зумовлюють різне сечовиділення із вторинним підвищенням осмотичного, в основному онкотичного тиску плазми і

створенням осмотичного градієнта між плазмою і тканиною мозку.

Проте зазначені препарати застосовують в основному для ліквідації набряку і набухання мозку, що вже виникли. Їхня профілактична роль невелика. Крім того, цим препаратам властива низка побічних і небажаних ефектів і навіть ускладнень.

Водночас для черепно-мозкової травми характерний [3] вазогенний набряк мозку, в основі якого лежать порушення (підвищення) судинної проникності, внаслідок чого відбувається набряк як самої судинної стінки, так і вихід рідини перивазально з набряком тканин, у тому числі й тканини мозку — у результаті скупчення рідини насамперед у міжклітинному просторі. Це призводить до порушення мозкового кровообігу, насамперед на мікроциркуляторному рівні. Таким чином, причиною порушення мозкового кровотоку є як набряк стінки судин, так і екстравасальні впливи. Крім того, порушується і відтік крові з порожнини черепа з розвитком так званої венозної гіпертензії. При цьому погіршується і гематоенцефалічний бар'єр.

У зв'язку з цим було потрібно створити препарат, який би нормалізував судинну проникність і запобігав насамперед розвиткові вазогенного набряку мозку.

«Розчин L-лізину есцинат 0,1% для ін'єкцій» — новий протинабряковий препарат, що застосовується з метою профілактики і лікування набряку і набухання головного мозку.

Препарат L-лізину есцинат є водорозчинною сіллю сапоніну есцину з плодів каштана кінського і амінокислоти L-лізину. Препарат є безбарвною прозорою рідиною, в ампулах. В одній ампулі міститься 5 мл L-лізину есцинату, що відповідає 4,4 мг есцину. Вводять препарат тільки внутрішньовенно. Максимальна добова доза — 25 мл. У водному середовищі або крові сіль L-лізину есцинату швидко дисоціює на іони лізину і есцину, виявляючи всі притаманні есцину фармакологічні властивості. Препарат має принципово інший меха-

нізм протиабрякової дії, чим відрізняється від осмотичних діуретиків і салуретиків.

Есцин захищає від руйнування лізосомальними гідролазами глікозаміноглікани у стінках мікросудин і прилеглої сполучної тканини і таким чином нормалізує підвищену судинно-тканинну проникність; підвищує тонус вен; зменшує застій венозної крові; поліпшує артеріальний і венозний кровотік у мікроциркуляторному руслі; чинить мембраностабілізуючий ефект; справлює антиексудативну, протиабрякову і знеболювальну дію.

В експериментах препарат зменшував виразність травматичного набряку на 57%; збільшував кровообіг у мікроциркуляторному руслі; виявляв антиексудативну і аналгетичну дію при різних видах запалення.

Навіть у великих, субтоксичних дозах (1,5 мг/кг, 1/5 від ЛД₅₀) препарат не зумовлював жодних місцевих чи загальнорезорбтивних ефектів, негативного впливу на морфоструктуру внутрішніх органів тварин.

Це стало підставою для застосування препарату в клініці і вивчення його лікувальних можливостей, що визначило мету цієї роботи.

Матеріал і методи

Терапевтичну ефективність і переносність препарату вивчили у 140 хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою. Для порівняння обстежили контрольну групу хворих з 20 потерпілих з подібними клінічними проявами захворювання, яким у комплексі інтенсивної терапії препарат не застосовували.

У всіх хворих, крім іншої черепної патології, виявлено значні поодинокі, а частіше множинні осередки удару головного мозку із супровідним травматичним набряком.

Терапевтичну ефективність і переносність препарату оцінювали на підставі результатів клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень хворих. Вивчали: загальний стан хворих (тяжкість стану оцінювали за шкалою ком Глазко), рівень свідомості, неврологічний статус, дані аксіальної комп'ютерної томографії головного мозку (АКТ), ультразвукового обстеження головного мозку (Ехо-Ег), ЕКГ, показники загального аналізу крові та сечі, гематокрит, електроліти крові (калій, натрій, хлор); білок і білкові фракції; рівень глюкози; продукти білкового обміну (креатинін і сечовину); продукти пігментного обміну (білірубін і його фракції — пряму і непряму); трансамінази — АЛТ і АСТ; тимолову пробу; осмолярність; здатність крові згущуватися — початок, кінець і тривалість згортання.

Обстеження хворих проводили під час прийняття хворого, перед початком лікування препа-

ратом, щодня у процесі лікування і після закінчення лікування.

Препарат застосовували по 10 мл 2 рази на добу. В особливо тяжких випадках і в разі пролабірування мозку в рану застосовували максимально допустиму дозу 25 мл.

Дані, отримані нами під час першої фази клінічних випробувань препарату, свідчать про те, що доза по 5 мл 2 рази на добу внутрішньовенно є недостатньо ефективною для проведення протиабрякової терапії у хворих з ударом мозку тяжкого ступеня.

Тривало лікування 6–10 діб до отримання стійкого терапевтичного ефекту.

У процесі лікування препаратом інші протиабрякові засоби не застосовували.

Результати лікування

У всіх хворих основної групи отримали виразний позитивний клінічний ефект (табл. 1). Ефект спостерігали вже через 16–18 годин від початку лікування препаратом, а його виразний прояв настав через 24–48 годин.

Препарат сприяє швидкому регресу клінічної симптоматики і відновленню функціональної активності головного мозку: значно поліпшується загальний стан хворих (на 5–8 балів за ШКГ); зменшується ступінь загальнономозкових і вогнищевих неврологічних порушень; зменшується глибина порушень свідомості, психоемоційних та інтелектуально-мнестичних функцій, орієнтування у просторі, часі, обставинах; зменшується виразність менінгеального синдрому.

Препарат виявляє відчутний аналгетичний ефект за наявності більового синдрому травматичного генезу, зокрема головного болю.

Препарат справляє виразний і швидкий протиабряковий ефект. Сприяє швидкій резорбції набряку м'яких тканин черепа, кон'юнктиви ока, тулуба, кінцівок у разі переломів кісток. Ефект спостерігається вже через 5–6 годин від початку лікування, а через 1–2 доби набряк клінічно не виявляється.

У групі хворих (27 пацієнтів) з тяжкою поєднаною черепно-мозковою травмою і ударом серця, легенів, печінки, нирок препарат сприяв швидкому (протягом 3-х, а за наявності значних уражень — 5-ти діб) поліпшенню відповідної клінічної картини захворювання, показників ЕКГ (збільшується скоротлива здатність міокарда, зменшуються метаболичні порушення, особливо вогнищевого характеру, значно підвищується зубець R, зубець T стає позитивним), даних рентгенографії легенів (зменшується розмір і густина осередків ураження); настає нормалізація біохімічних показників стану печінки (нормалізується рівень загального

Таблиця 1

Досліджувані показники у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою до і після лікування препаратом «L-лізину есцинат»

Показник	До лікування	Після лікування	p	
Загальний стан хворих, прийнятих на лікування (за шкалою ком Глазко), бали				
у гострому періоді ЧМТ	5,8±0,12	13,9±0,19	<0,01	
у підгострому періоді ЧМТ	11,3±0,02	14,6±0,02	<0,01	
Ригідність м'язів потилиці, см	7,4±0,5	0,6±0,3	<0,01	
Зміщення М-ехо сигналу, мм	11,8±0,8	1,2±0,3	<0,01	
Ширина М-ехо сигналу, мм	7,9±0,5	2,7±0,2	<0,01	
Перифокальна зона набряку:				
ширина, мм	37,4±1,6	3,6±0,7	<0,01	
інтенсивність, од. Н	15,2±1,1	28,3±2,3	<0,01	
Зміщення серединних структур мозку (за даними АКТ), мм	17,1±1,2	1,2±0,4	<0,01	
Лікворний тиск, мм вод. ст.	306,8±2,1	140,3±1,3	<0,01	
Кількість лімфоцитів, %	9,1±1,3	26,9±1,5	<0,01	
абсолютна кількість, 10 ⁹ /л	0,98±0,07	2,1±0,1	<0,01	
Гамма-глобуліни, %	13,1±1,03	25,8±1,2	<0,01	
Альбуміново-глобуліновий коеф.	1,28±0,05	0,67±0,06	<0,01	
Глюкоза крові, ммоль/л	13,62±1,2	4,12±0,36	<0,01	
У групі хворих на хронічний гепатохолестит:				
білірубін крові, мкм/л:	загальний	9,4±0,36	19,87±0,98	<0,01
	прямий	0,0	3,42±0,27	<0,01
АЛТ, мкм мл/г	1,02±0,05	1,94±0,06	<0,01	
АСТ, мкм мл/г	1,08±0,08	2,12±0,07	<0,01	

білірубіну, зникає пряма його фракція, нормалізуються рівні трансаміназ АЛТ, АСТ, тимолової проби); нормалізуються показники сечі (зникає білок; циліндри; змінені, вилючувані еритроцити; нормалізується питома вага сечі); нормалізуються рівні креатиніну та сечовини крові.

У разі травматичного ушкодження мозку також спостерігається значний лікувальний ефект препарату, який запобігає розвитку масивного набряку, компресії і зміщенню структур головного мозку; внутрішньочерепної гіпертензії; збільшенню осередків удару.

У хворих з травматичним набряком мозку препарат усуває або значно зменшує: пролабірування мозку в рану; виразність набряку (за об'ємом і ступенем набряку); стиснення та зміщення цистерн, шлуночкової системи і серединних структур мозку.

Препарат сприяє розсмоктуванню осередків удару мозку, зокрема геморагічного компонента; ліквідує внутрішньочерепну гіпертензію. Ефект зумовлюють зменшення набряку мозку; поліпшен-

ня мозкового кровообігу на мікроциркуляторному рівні; підвищення тону вен, поліпшення відтоку венозної крові і зменшення венозного застою крові у порожнині черепа.

За даними АКТ головного мозку, вже на 3–5-й день від початку лікування препаратом спостерігається: зменшення перифокальної зони набряку навколо геморагічних осередків удару на 10–30 мм; зниження інтенсивності набряку на 10–15 од. Н. Навколо відносно невеликих (15–20 мм) осередків удару з геморагічним компонентом перифокальна зона набряку резорбціювалася повністю і не визначалася зовсім.

Якщо лікування препаратом починали в перші години з моменту травми, перифокальний набряк мозку довкола геморагічних осередків удару не розвивався зовсім.

Внаслідок лікування препаратом розміри осередків удару мозку з геморагічним компонентом і без нього зменшуються на 10–20 мм. Невеликі осередки (до 10–15 мм) резорбціювалися повніс-

тю і не визначалися за допомогою АКТ. Значно зменшувалися густина і розміри геморагічного компонента осередку удару — на 12–32 од. Н. і 10–15 мм відповідно.

Як відомо, кров, що вилася в речовину мозку (геморагічні осередки удару), протягом 5–7 діб не резорбується, перебуває в інтактному стані. Її резорбція починається з 7-го дня і триває до 3–4 тижнів. При цьому виникає компресія шлуночнової системи, стиснення і зміщення серединних структур мозку. Розвивається набряк мозку як локальний, навколо осередків геморагічного удару, так і дифузний.

Препарат вже через 3–5 днів від початку лікування сприяє резорбції крові, зменшенню набряку мозку, компресії шлуночнової системи, зміщенню серединних структур мозку.

Крім впливу на церебральні структури і функції, препарат зумовлює й інші позитивні ефекти загальносоматичного характеру. Підвищується і нормалізується кількість лімфоцитів — абсолютна: з $(0,98 \pm 0,07)$ до $(2,1 \pm 0,1) \cdot 10^9/\text{л}$, відсотково: з $(9,1 \pm 1,3)$ до $(26,9 \pm 1,5)\%$. Підвищується кількість загальної білка, передусім за рахунок збільшення глобулінової фракції, внаслідок чого альбуміново-глобуліновий коефіцієнт знижується з $1,28 \pm 0,05$ до $0,67 \pm 0,06$. Препарат нормалізує альфа-, бета-глобулінові фракції білка крові й підвищує гамма-глобулінову фракцію з $(13,1 \pm 1,03)$ до $(25,8 \pm 1,2)\%$. Підвищуючи кількість лімфоцитів і гамма-глобулінів, препарат справляє виразну імунокоригувальну дію, підносить захисні сили організму, запобігає розвитку запальних ускладнень. У жодного хворого з тих, кого лікували препаратом, не виникли в посттравматичному періоді ускладнення запального характеру.

Препарат чинить також гіпоглікемічний ефект: ліквідує стресову гіперглікемію — рівень

глюкози в крові знижувався з $(13,62 \pm 1,2)$ до $(4,12 \pm 0,36)$ ммоль/л. У хворих з нормальним рівнем глюкози в крові під впливом препарату її рівень коливається у межах нормальних величин. У хворих з ушкодженням мозку така гіпоглікемічна реакція запобігає розвитку або посиленню явищ ацидозу мозку і поглибленню церебрального дефекту.

На підставі результатів клінічних випробувань препарату встановлено, що він не зумовлює місцевих і резорбтивних, а також алергічних реакцій у разі введення його тільки внутрішньовенно. Цим препаратом позитивно відрізняється від осмотичних діуретиків, які нині застосовують, салуретиків і кортикостероїдів, котрі спричиняють багато негативних ефектів і ускладнень.

При цьому виявлено, що у хворих з хронічним гепатохолециститом і панкреатитом в процесі лікування препаратом підвищується рівень білірубіну, особливо прямої його фракції, а також рівень плазматичних трансаміназ АЛТ і АСТ. Їхні відносно невеликі значення нормалізуються в процесі лікування або після закінчення лікування і не є протипоказанням для проведення лікування або підставою для його скасування.

Крім того, у разі болісного введення препарату в периферичні, а не центральні вени, виникає відчуття печіння по ходу вени, яке зникає після припинення введення. Для запобігання виникненню цього явища можна препарат розводити фізіологічним розчином чи кров'ю або провести краплинне введення препарату, розведеного на 100 мл фізіологічного розчину.

Таким чином, «Розчин L-лізину есцинату 0,1% для ін'єкцій» відкриває нові можливості у лікуванні хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою. Його потрібно починати застосовувати якомога раніше у разі отримання травми і навіть на догоспітальному етапі.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Богданович У. Я. Травматизм — социальное и экономическое значение // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1981. — № 3. — С. 1.
2. Зозуля І. С. Черепно-мозкова травма: класифікація, клініка, діагностика, надання невідкладної допомоги // Укр. мед. часопис. — 1997. — № 1. — С. 25.
3. Маневич А. З. Нейроанестезиология / А. З. Маневич, В. И. Салалыкин. — М.: Медицина, 1977. — 319 с.
4. Методические рекомендации по коррекции внутричерепного давления / А. Л. Духин, Т. М. Сергиенко, П. В. Спасиченко, Л. В. Денисенко. — К., 1984. — 32 с.
5. Черепно-мозговая травма: прогноз течения и исходов / Л. Б. Лихтерман, В. Н. Корниенко, А. А. Потапов и др. — М.: Книга ЛТД., 1993. — 208 с.
6. L-Lysine escinat — pharmacology and clinical effects / I. Chaika et al. // 12th International Congress of Pharmacology (July, 1998, Munchen, Germany). — Munchen, 1998. — P. 52.

ЛЕЧЕБНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТА «L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

П. В. Спасиченко

Изучены лечебные возможности нового препарата «L-лизина эсцинат». Препарат разработан в Харьковском ГНЦЛС под руководством Л. А. Чайки и является водорастворимой солью сапонина эсцина из плодов каштана конского и аминокислоты L-лизина. Препарат нормализует сосудисто-тканевую проницаемость; повышает тонус вен; уменьшает застой венозной крови; увеличивает кровоток в микрососудах; оказывает мембраностабилизирующий эффект; обладает умеренным обезболивающим действием. Это сопровождается отчетливым разносторонним клиническим эффектом: улучшается общее состояние больных, уменьшается степень общемозговых и очаговых неврологических нарушений, выраженность менингеального синдрома. Препарат оказывает выраженное противоотечное действие; предотвращает развитие: массивного отека, компрессии и смещения структур головного мозга, внутричерепной гипертензии, увеличения очагов ушиба. Препарат оказывает выраженное иммунокорректирующее действие, ликвидирует стрессовую гипертензию.

TREATMENT CAPABILITIES OF L-LYSIN AESCINAT IN THE MANAGEMENT OF BRAIN INJURY

P. V. Spasichenko

The curative capabilities of new drug — L-lysin aescinat were assessed. It was developed in Kharkiv SSCMD under the supervision of L. A. Chaika; it represents the water soluble salt of saponin aescinat (extracted) from the of horse chestnut fruits and aminoacid L-lysin. L-lysin aescinat normalizes vascular-tissue permeability, increases venous tone, reduces venous blood stagnation, improves blood circulation in small vessels, as well it has membrane stabilizing effect and moderate analgesic activity. This is accompanied by various clinical effects: improvement of general patient's condition, reduction of the degree of general and focal neurological disturbances, reduction of the intensity of meningeal symptoms. L-lysin aescinat has an ability to prevent development of brain edema, of compression and displacement of brain structures, it is providing control of intracranial hypertension and brain contusion area. This drug demonstrates significant immunocorrecting activity, eliminates stress-induced hypertension.