

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ МАННІТОЛА І СОРБІЛАКТА ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

Павленко І.А., Чепкий Л.П., Іванюшко О.В.
Львівський Національний медичний університет
ім. Данила Галицького

Тяжка черепно-мозкова травма супроводжується осередковою та загально-мозковою симптоматикою, які обумовлені пошкодженням певних відділів мозку, його перифікальним набряком, ендogenous інтоксикацією (1,8).

Набряк і набухання мозку, які у початкових стадіях є захисною реакцією у відповідь на ушкодження, тому що гіпергідратація зменшує концентрацію токсинів в клітинах головного мозку. Однак, прогресування процесу призводить до різкого підвищення внутрішньочерепного тиску і розвитку дислокаційних явищ, які впливають на стовбурові відділи мозку, що може спричинити порушення життєво важливих функцій і бути причиною загибелі хворого (10).

Клінічно це проявляється порушенням свідомості, про що свідчать зниження показників шкали ком Глазго (<9 балів), та симптомів дислокації мозкових структур. В цих випадках широко використовуються осмотичні діуретики: маннітол, сорбітол, гліцерин і салуретик фуросемід, а в останній час і вітчизняні осмодіуретики з поліфункціональною дією – сорбілакт і реосорбілакт (4,7).

Перша фаза дії діуретиків характеризується швидким (протягом 15 – 30 хв) зниженням внутрішньочерепного тиску. У цей період знижується внутрішньотканинний тиск в тих відділах мозку, де судинна регуляція та проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) не порушені, в той же час, у відділах головного мозку з порушенням ГЕБ внутрішньотканинний тиск може зростати на 10-25%. У другій фазі (30-90 хв з моменту введення осмотичного діуретика) відбувається максимальне зниження тиску спинномозкової рідини (до 50%) та внутрішньотканинного тиску (до 88%), що супроводжується збільшенням мозкового кровотоку на 20-40%. У третій фазі (через 2,5 – 3,5 години) після введення препарату при виникненні "синдрому рикошету" в 65% випадках спостережень, тиск спинномозкової рідини і внутрішньотканинний перевищують початкові значення. Діуретики призначають також як лікувальний захід, спрямований на боротьбу з ендотоксикозом (8).

При ЧМТ він пов'язаний з руйнуванням тканини головного мозку, розривом судин, надходженням макро- і мікрочастинок мозкового детриту до системного кровотоку, контактом крові, що вилілась, безпосередньо з тканиною головного мозку, утворення внутрішньочерепної гематоми, проникнення крові в спинномозкову рідину.

Оскільки при ЧМТ порушується функція гематоенцефалічного бар'єру та підвищується проникність капілярів, пошкоджується їх епітелій, значна маса фрагментів пошкоджених тканин потрапляє з головного мозку в загальний кровоток, що і є причинами ендogenous інтоксикації (ЕІ) (8). У зв'язку з цим проведення дезінтоксикаційної терапії є однією з складових частин лікування тяжкої ЧМТ. Вона передбачає видалення токсинів з різних рідких середовищ організму (крові, плазми, лімфи, спинномозкової рідини) (9).

Дезінтоксикаційна терапія проводиться для активації і оптимізації фізіологічних систем організму відповідальних за елімінацію токсинів. Основними принципами дезінтоксикації є:

- посилення перфузії з метою створення умов для дифузії токсичних чинників з уражених клітин, тканин в загальний кровотік;
- гемодилуція, що приводить до зниження концентрації токсинів в плазмі крові;
- форсування діурезу, внаслідок чого токсини і метаболіти швидше виводяться з організму. З цією метою частіше всього використовуються діуретики.

Переважає надається осмодіуретикам, оскільки їх дія швидше починається та є більш фізіологічною, ніж салуретиків. Ефект осмотичних діуретиків проявляється не тільки у зменшенні мозкового набряку та внутрішньочерепного тиску, але й у покращенні реологічних властивостей крові, мозкового кровоплину та, на відміну від салуретиків, при застосуванні осмодіуретиків рідше спостерігається гіповолемія, гіпонатріємія.

Маннітол знижує внутрішньочерепний тиск на 15-20%, підвищує перфузійний церебральний тиск на 10%, збільшує мозковий кровоплин на 10-15% та стимулює підвищення його швидкості на 13%. На відміну від фуросеміду, маннітол покращує реологічні властивості крові: знижує на 16% її в'язкість (фуросемід збільшує на 25%), зменшує гематокритне число на 37% (фуросемід – підвищує на 2%), не впливає на агрегацію тромбоцитів (фуросемід збільшує на 20%). (2,3). До недоліків маннітолу, особливо фуросеміда, слід віднести здатність викликати синдром "рикошету", порушення електролітного складу крові. Ці недоліки вдається зменшити при використанні таких препаратів як "Сорбілакт" та "Реосорбілакт", що мають у своєму складі необхідні електроліти (калій, натрій, магній, хлор) у збалансованих співвідношеннях (4.6.7.).

За даними М.Є.Поліщука (2002) ці препарати мають діуретичний ефект, значно покращують функцію нирок та печінки, стимулюють кишкову перистальтику, оптимізують гемодинаміку при травматичному та геморагічному шоці, що робить обгрунтованим їх широке застосування при важких черепно-мозкових травмах.

Заява конкурентної фірми про можливість ускладнень при використанні великих доз сорбітола, а також робота E.I.Bulss, H.I.Van Zuylen (1997), про ризик розвитку гіперглікемії, гіпосфатемії і лактатемії в цих випадках викликала необхідність проведення дослідження впливу рекомендованих випускником доз сорбілакта і реосорбілакта на частоту ускладнень, та на рівень глікемії, лактатемії, неорганічного фосфату крові у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою. З цією метою проаналізовані дані про використання більше 1 млн флаконів сорбілакта і реосорбілакта в Україні. Було встановлено, що претензій до фірми в зв'язку з ускладненням не було. **Задачами** роботи було вивчення впливу цих препаратів на рівень глюкози неорганічного фосфату, лактату та показники ендотоксикозу.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

Обстежено 44 пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою віком від 20 до 68 років. Серед них 19 жінок та 25 чоловіків. У всіх обстежених було діагностовано забій головного мозку важкого ступеню, у 29 хворих спостерігалась епідуральна чи субдуральна гематома, з приводу якої їм було проведено трепанацію черепу із видаленням гематоми. Стан при госпіталізації був вкрай тяжким. Рівні свідомості за шкалою Глазго 4 – 9 балів. Визначались значні гемодинамічні розлади, тахі- чи брадіпное, патологічні типи дихання.

Усім пацієнтам проводили загальноприйнятну інтенсивну терапію.

В залежності від виду протинабрякового лікування хворих було поділено на дві групи: перша (контрольна), пацієнти якої отримували маннітол, та друга (основна), де маннітол було замінено сорбілактом.

Обсяг обстеження включав в себе постійний контроль загального стану, рівня свідомості хворих, показників центральної гемодинаміки та загальноприйнятні методики лабораторних обстежень. Крім того, визначався рівень глюкози, лактату, неорганічного фосфору АТФ, молекули середньої маси (МСМ), проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ), сорбційну здатність еритроцитів (СЗЕ) та лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) в змішаній венозній крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі обстеження ми намагалися встановити вплив сорбілакту в порівнянні з маннітолом на рівень глікемії, лактатемії, які спостерігались у більшості випадків тяжкої черепно-мозкової травми, а також на рівень неорганічного фосфору на АТФ в змішаній венозній крові.

При цьому було встановлено, що помірна гіперглікемія, яка була обумовлена стресовою реакцією організму на ЧМТ зберігалась на протязі трьох діб обстеження, невірогідно відрізнялась при використанні маннітола і сорбілакта (табл.1).

Не спостерігалось також різниці в рівні лактата крові у пацієнтів I і II групи. Він поступово знижувався до третьої доби.

Вплив сорбілакта і маннітола на рівень неорганічного фосфату крові також незначно відрізнявся. Його вміст в крові був дещо підвищеним у

обох групах хворих. При нормі 0,8 – 1,0 ммоль/л у обстежених пацієнтів різних груп він коливався від 2,3 до 3,1 ммоль/л.

Аналогічна картина спостерігалась при визначенні рівня АТФ крові, він був підвищений на різних етапах обстеження. При нормі 0,6 – 1,7 ммоль/л у обстежених хворих його величини коливались від 4,1 до 3,9 ммоль/л і невірогідно відрізнялись у хворих I і II-ї групи.

Наведені вище результати обстеження свідчать про відсутність негативного впливу сорбілакту на показники вуглеводного та фосфатного обміну у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою. Гіперглікемія, підвищення рівня молочної кислоти та рівня фосфора, які спостерігались при госпіталізації, не наростали.

Наступною задачею роботи були обґрунтування використання маннітола і сорбілакта для боротьби з ендотоксикозом, який виникає при тяжкій ЧМТ. Об'єктивними показниками були, в першу чергу, порушення гемодинаміки.

Як видно з таблиці 2, в основній і контрольній групах в цей час при госпіталізації мала місце виражена тахікардія (118-120, хв.) і артеріальна гіпертензія (сер. АТ 115-112 мм.рт.ст.). Серед лабораторних показників ендотоксикозу в цей час звертала на себе увагу наявність вираженого лейкоцитозу в I та II-й групах (19,8 – 20.1.10⁹ /л) та підвищення лейкоцитраного індексу інтоксикації до 7,5 – 7,8 (табл.3).

На основі аналізу отриманих даних встановлено, що у 1-шу добу після травми у потерпілих обох груп виявлені ознаки ЕІ. Під впливом проведеної інтенсивної терапії вже на 1-шу, а особливо на 3-тю добу спостерігали зміни показників ЕІ.

ЧСС на 2-3-тю добу була достовірно менша в основній групі – на 22 за 1 хв., на 4-5 добу – на 32 за 1 хв. Різниця показників АТ сер. в основній групі була достовірною на 4-5 добу у порівнянні з такою у 1-шу добу, в контрольній групі зміни показників недостовірні. Суттєве збільшення ЛП та рівня ПСММ спостерігали після травми у потерпілих обох груп, що свідчило про наявність вираженої ЕІ, яка виникає одразу після ЧМТ. Це зумовлено активацією в організмі метаболічних процесів за умови дефіциту енергосубстратів і кисню.

Під час аналізу результатів дослідження в наступні строки спостереження у потерпілих обох груп виявлені суттєві розбіжності показників.

Особливо інформативними були зміни кількості лейкоцитів та ЛП під впливом терапії з використанням сорбілакту. Ці показники були достовірні нижчими, ніж в контрольній групі.

Таблиця 1

Характеристика біохімічних показників при використанні сорбілакта (1 група) та маннітола (2 група)

Показники	Етапи обстеження					
	Перша доба		Друга доба		Третя доба	
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група
Глюкоза, ммоль/л	12(7,4±0,78)	8(6,6±0,71)	21(9,9±0,12)*	8(1,0±0,63)*	24(6,9±0,44)	6(7,1±0,41)
Молочна кислота ммоль/л	9(2,1±0,27)	8(1,8±0,24)	8(2,1±0,15)	8(1,7±0,16)	7(1,2±0,30)*	7(0,8±0,15)*
Фосфор, ммоль/л	19(2,5±0,41)	8(3,1±0,82)	19(2,6±0,11)	8(2,3±0,12)		
АТФ, ммоль/л	19(4,1±0,4)	8(4,1±0,2)	19(3,9±0,3)	8(3,8±0,39)		

Примітка: *p<0,05 в порівнянні з першою добою.

Таблиця 2

Характеристика показників ЧМС і середнього АТ при використанні сорбілакта та маннітола

Показники	Доба обстеження					
	1-а		2-3-тя		4-5-та	
	Група обстежених		Група обстежених		Група обстежених	
	основна	контр.	основна	контр.	основна	контр.
ЧСС, уд. на 1 хв	118±6,7	120±5,1	98±5,2*	120±6,3	80±2,4**	112±1,8
Середній АТ, мм рт.ст	115±4,6	112±2,2	102±1,5	107±1,5	95±3,1	103±5,1

Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з першою добою;

** - p<0,05 при порівнянні груп

Показники ендогенної інтоксикації при використанні сорбілакта (основна група) і маннітола (контрольна група)

Показники	Доба обстеження					
	1-ша доба		2-3-тя доба		4-5-та доба	
	Контр.гр.	Осн.гр.	Контр.гр.	Осн.гр.	Контр.гр.	Осн.гр.
Лейкоцитоз (10 ⁹ /л)	19,8±2,3	20,1±1,5	17,1±4,3	12,2±3,1	16,2±1,3	9,2±2,4*,**
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	7,5±2,3	7,8±3,1	8,3±3,2	3,9±1,5*,**	5,8±1,1	2,6±1,2*,**
Молекули сер. маси (ум.од.)	0,450±0,023	0,612±0,012*	0,358±0,023**	0,312±0,012**	0,358±0,025	0,280±0,014*,**
Проникність еритроцитарних мембран	12,3±1,67	14,2±2,83	14,5±0,58	14,5±1,75	16,08±0,45	12,64±1,18*
Сорбційна здатність еритроцитів (%)	15,5±3,86	14,5±4,18	19,7±5,43	516,5±5,15	16,5±6,21	17,6±4,67

Примітка: * $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою;

** $p < 0,05$ в порівнянні з першою добою

Загальноприйнятим об'єктивним показником тяжкої ендогенної інтоксикації є підвищення рівня молекул середньої маси (в нормі 0.18-0,210 ум.од.). Його підвищення в 2-3 рази у обстежених пацієнтів свідчило про вираженість ендотоксикозу.

В літературі є дані про негативний вплив ендотоксикозу на міцність еритроцитарних мембран. Вона була підвищена при госпіталізації у більшості обстежених. В той же час сорбційна здатність еритроцитів при ЧМТ знижалась. Під впливом інтенсивної терапії з використанням маннітола і сорбілакта явища ендотоксикозу поступово зменшувались, особливо в основній групі. У цих пацієнтів уже через 2-3-добу вірогідно зменшувалась тахікардія і артеріальна гіпертензія. При використанні маннітола такі зміни спостерігались тільки на 4-5-ту добу.

Під впливом інтенсивної терапії вміст МСМ вже на 2-3-тю добу зменшувався в обох групах, особливо виражено – в основній групі, де до лікування він був більшим, ніж в контрольній. На 4-5-ту добу в основній групі рівень МСМ був достовірно меншим, ніж у контрольній, що свідчило про більш виражену дезінтоксикаційну дію сорбілакта, ніж маннітолу.

Сорбційна здатність еритроцитів покращувалась під впливом інтенсивної терапії більш значно в основній групі в порівнянні з контрольною. В той же час проникність еритроцитарних мембран вірогідно зменшилась на 2-3-тю добу тільки після сорбілакта. Маннітол незначно впливав на цей показник ендотоксикозу.

Величина СЗЕ у 1-3-5-ту добу дещо відрізнялася в обох групах хворих. На 3-тю добу вона була вище в контрольній групі, на 5-ту добу – в основній. Можливо, манніт і сорбілакт сприяють підвищенню СЗЕ.

Враховуючи дані літератури про оптимізуючий ефект сорбілакта на гемодинаміку, функцію нирок та печінки, здатність до нормалізації кишкової перистальтики та наші дані про зменшення ознак ендотоксикозу і відсутність від'ємного впливу на рівень глікемії, лактатемії, рівень фосфору, його можна широко використовувати для лікування тяжкої ЧМТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Чепкий Л.П.** Интенсивная терапия отека-набухания мозга. // Лікування та діагностика.-1998.- № 2.-С.46-50.
2. **Donato T., Shapira Y., Artu A. et al.** Effects of mannitol on CSF dynamics and brain tissue edema. //Anesth.-1994.- 78.-P. 58-66.
3. **Cottrel J.E., Robustei A., Post K. et al.** Furosemide and mannitol induced changes in ICP and serum jsmolarity and electrolytes. // Anesthesiology.- 1997.- 40.-P. 28-30.
4. **Поліщук М.Є.** Гіпеосмолярний інфузійний препарат у клініці невідкладної нейрохірургії. //Український нейрохірургічний журнал.-2002.- № 1.-С.38-41.
5. **Buss E.I., Van Zuylen H.I.** Metabolic consequences of sorbitol overdose during neurosurgery.// J.Neurosurg. Anesteth.-1997.-9.-P. 17-20.
6. **Кононенко В.В. та інші.** Менінгококова інфекція та бактеральні менінгіти і клініка, діагностика та інтенсивна терапія (методичні рекомендації). -Київ, 2004.-40 с.
7. **Шлапак И.П., Малыш И.Р., Згржебловская Л.В.** Использование растворов многоатомных спиртов (препаратов «Сорбилакт» и «Реосорбилакт») в интенсивной терапии при тяжелой политравме. Методические рекомендации.- Киев.-2003. -29 с.
8. **Черний В.И., Гороник Г.А.** Роль синдрома системного воспалительного ответа в патогенезе травматической болезни головного мозга // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 1998. - №3. – С.50-54.
9. **Шлапак И.П., Пилипенко М.Н.** Черепно-мозговая травма: клинико-физиологические и патофизиологические особенности, диагностика и неотложная помощь (Обзор литературы) // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 1999. - № 4. – С.47-54.
10. **Albanese J., Leone M., Martin C.** Severe Head Injury In Patients with Multiple Trauma // Yearbook of Critical Care and Emergency Medicine / Ed. J.L.Vincent. – 2001. – P.353-371.