

# Растворы многоатомных спиртов (Реосорбилакт®, Сорбилакт®) как компонент нейропротекции у пациентов с острой церебральной недостаточностью

**В.И.ЧЕРНИЙ, А.Н.КОЛЕСНИКОВ, Р.И.ЧЕРНЯВСКИЙ, Г.А.ГОРОДНИК, Т.А.МУСТАФИН, О.С.АНТРОПОВА, СЕБАИ СЛИМ /Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО/**

В последние годы разработан ряд концепций и направлений интенсивной терапии при острой церебральной недостаточности, обусловленной развитием мозгового инсульта, острой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и др., с использованием методов доказательной медицины. К ним можно отнести: концепцию роли структурно-функциональных уровней сосудистой системы мозга в патологии; раскрытие молекулярно-биологических и патофизиологических основ ишемического инсульта, в том числе концепция “полутени”, феномены “роскошной” и “нищей” перфузии, феномены “цитопротекторного окна” и “реперфузионного окна” и др.

Установлено, что независимо от этиологии церебральной недостаточности основными пусковыми, ключевыми патогенетическими факторами, вызывающими ее развитие, являются дисциркуляция (ишемия), аноксия (гипоксия), токсемия. Повреждающие факторы не действуют в организме изолированно (интрацеребрально), они также поражают экстрацеребральные системы. Происходят изменения центральной гемодинамики, нарушение реологии крови и тканевой перфузии, системы дыхания и нейроэндокринного профиля. Развивается выраженная эндотоксемия за счет вымывания токсинов из ишемизированных органов и тканей при нарушенных системах детоксикации.

Время, в течение которого с восстановлением перфузии сохраняется возможность нормального метаболизма и функции, получило название “терапевтическое окно”. В среднем продолжительность этого “окна” от момента развития острой церебральной недостаточности для всех нейронов “ишемической полутени” (ИП) составляет 3 ч и не превышает 6 ч — для нейронов самых периферических отделов на границе с веществом мозга с нормальной перфузией и метаболизмом  $O_2$ .

При остром снижении перфузии морфологические признаки повреждения нейронов вначале не обнаруживаются, однако спустя дни, недели, месяцы появляются признаки необратимого их повреждения, а

восстановление нормального уровня перфузии не приведет к нормальному восстановлению метаболизма  $O_2$  и функции нейронов. “Терапевтическое окно” для нейронов с таким уровнем снижения перфузии и метаболизма составляет дни–недели.

Как перфузионное давление (ПД), так и перфузия мозга в зоне ИП определяется в первую очередь состоянием системного кровообращения (величина среднего артериального давления — АДс) и тонусом сосудов в неповрежденных зонах, через которые проходят сосуды, обеспечивающие коллатеральный кровоток в область ИП.

Согласно данным многочисленных исследований концевые отрезки сосудов в этой зоне максимально расширены в результате тканевого регионарного лактат-ацидоза, а также повышения концентрации продуктов нарушенного метаболизма, которые выходят из клеток вследствие деполяризации, вызванной энергетическим дефицитом. Данный факт приводит к тому, что сосуды практически не чувствительны к церебральным вазодилататорам, в том числе и к естественному гуморальному фактору регуляции церебрального кровообращения —  $CO_2$ .

Как следствие, при снижении перфузии в зоне ИП возникают явления застойной гиперемии. Затем присоединяется отек, который усугубляет состояние перфузии из-за возрастания гематокрита, вязкости крови, наполняющей сосуды ИП, что приводит к расширению зоны абсолютной ишемизации с увеличением объема нейронов с необратимыми повреждениями. Процесс необратимого повреждения распространяется по типу “масляного пятна”. Таким образом, одним из актуальных моментов интенсивной терапии (ИТ) при острой церебральной недостаточности является своевременное восстановление адекватной перфузии в пораженных участках головного мозга.

На современном этапе у практикующего врача зачастую возникают затруднения с выбором препарата для инфузионной терапии у пациентов с острой церебральной недостаточностью.

Особый интерес представляют данные об использовании препаратов на основе сорбитола в нейрохирургической клинике. Ведущим осложнением острой церебральной недостаточности является отек мозга. Для ликвидации отека мозга не применяются гиперосмолярные растворы глюкозы, поскольку они способствуют усилению отека и лактат-ацидоза. Более предпочтительными являются осмодиуретики (маннит, мочевины, глицерин), однако при их использовании высока вероятность развития феномена “отдачи”, или “рикошета”, т.е. смены фазы быстрого снижения внутричерепного давления фазой усиления мозгового кровотока. Для профилактики и устранения отека мозга после операций по поводу опухолей головного мозга на современном этапе препаратами выбора являются Реосорбиллакт® и Сорбиллакт® (Чепкий Л.П. и соавт., 2004, 2005). Доказано, что при использовании этих препаратов синдром “рикошета” выражен значительно меньше. По сравнению с маннитолом Реосорбиллакт® и Сорбиллакт® имеют и другие преимущества, связанные со способностью устранять метаболический ацидоз, поддерживать электролитный состав крови, обеспечивать энергетические потребности клеток (дополнительные противоотечные факторы). Кроме того, доказана эффективность применения Сорбиллакта® не только после операций по поводу опухолей, но и после вмешательств по поводу гематом (черепно-мозговая травма, геморрагический инсульт), воспалительных процессов (абсцесс мозга, серозный менингоэнцефалит), а также при консервативном лечении (ишемический инсульт вследствие тромбоэмболии средней мозговой артерии) (Полищук Н.Е. и соавт., 2005).

**Целью исследования** была разработка новых протоколов инфузионной терапии у пациентов с острой церебральной недостаточностью с включением в них препаратов многоатомных спиртов (**Сорбиллакт®**, **Реосорбиллакт®**) и оценка их нейропротективного влияния на восстановление адекватного мозгового кровообращения и регрессию явлений отека головного мозга.

### Материалы и методы

Исследование проводили у пациентов клиники нейрохирургии Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО), находившихся на лечении в отделении нейрореанимации ДОКТМО после различных оперативных вмешательств по удалению внутричерепных гематом и по поводу интенсивной терапии в связи с ушибом головного мозга тяжелой степени. Всем пациентам проводили интенсивную терапию (ИТ) по протоколу, который включал в себя:

- снижение внутричерепного давления (ВЧД);
- снижение энергетических потребностей мозга;

- стабилизацию показателей гемодинамики и дыхания;
- улучшение микроциркуляции;
- антибиотикотерапию.

### Результаты и обсуждение

Мы разработали протоколы ИТ при отеке головного мозга у больных с ЧМТ, в которых современные растворы многоатомных спиртов (Сорбиллакт®, Реосорбиллакт®) заняли ведущие позиции. При этом за основной критерий принимали оптимальный для пациента уровень артериального давления (АД), гарантирующего оптимальный уровень Адс и, соответственно, оптимальный уровень центрального перфузионного давления в головном мозге (ЦПД). Данные показатели являются решающими в “судьбе” нейронов, находящихся в зоне ИП.

По нашему мнению, наиболее оптимальным является стабилизация АД на уровне, не более чем на 15–20% превосходящем исходные значения АД пациента. Обоснованием сохранения артериальной гипертензии на таком уровне являются следующие положения.

1. Имеются убедительные клинические данные, свидетельствующие об усугублении неврологической симптоматики при снижении АД до “нормального” уровня.
2. В зоне ИП ауторегуляция церебрального кровотока нарушается, и регионарный кровоток изменяется пассивно, соответственно изменениям системного АД.
3. В большинстве случаев повышенное АД снижается самостоятельно до возрастных норм в течение 1–2 недель.

Комплекс лечебных мероприятий, проводимых при отеке-набухании головного мозга в отделении интенсивной терапии, включает широкий арсенал лекарственных препаратов. По принципу патогенетической направленности их можно разделить на 3 подгруппы: общего действия, дегидратирующие ткань мозга и нормализующие проницаемость внутримозговых сосудов.

Одним из пусковых механизмов развития отека-набухания головного мозга являются нарушения центральной гемодинамики, протекающие как по гипер-, так и по гипотоническому типу — в зависимости от этиологических предпосылок. И в первом, и во втором случае нестабильность гемодинамических показателей сопровождается нарушениями микроциркуляции и внутриклеточного метаболизма. В случаях развития отека-набухания мозга на фоне артериальной гипотензии оправдано раннее применение плазморасширителей и других препаратов, стабилизирующих гемодинамические показатели.

С целью стабилизации гемодинамических показателей у пациентов с ЧМТ необходимо использо-

вать так называемый стандарт Tripple H Therapy ("Guidelines for the Management of Severe Head Injury", 1996).

Tripple H Therapy, или терапия трех Г применяется при острых гиповолемических состояниях и дисциркуляторно-ишемическом поражении центральной нервной системы, она основывается на принципах гемодиллюции, гиперволемии и гипертензии. Согласно современным разработкам только адекватный мозговой кровоток (МК) может принципиально разрешить проблему острой смерти нейронов в перифокальной зоне. Адекватный МК можно обеспечить, на наш взгляд, прежде всего путем достижения адекватных показателей центральной гемодинамики (СВ, ОПСС, ДЗЛК) и удовлетворительных реологических свойств крови. С этой точки зрения, учитывая исключительные доказанные противошоковые свойства Сорбилакта®, целесообразно его использование в схеме Tripple H Therapy. Кроме того, абсолютным показанием к применению Сорбилакта® у больных с ЧМТ является его способность эффективно снижать внутричерепное давление (ВЧД).

Tripple H Therapy включает в себя следующие направления терапии и инфузионные препараты:

- гиперволемия — Сорбилакт® 5–10 мл/кг (со скоростью 60–80 капель в минуту) или препараты гидроксиэтилкрахмала — Гекодез® (Юрия-Фарм) 250 мл 4 раза в день, но не более 1500 мл в сутки + кристаллоиды или коллоиды;
- гипертензия — АД должно быть выше 110 мм рт.ст.; если организм пациента достаточно наводнен и сохраняется низкое АД, то назначается норадреналин + дофамин (в почечных дозах);
- гемодиллюция — Реосорбилакт® 10–15 мл/кг (30–40 капель в минуту), или Сорбилакт®, или препараты гидроксиэтилкрахмала (Гекодез®).

Необходимо отметить, что наличие на украинском фармацевтическом рынке доступных отечественных препаратов для неотложной интенсивной терапии при шоковых/критических состояниях (таких как Сорбилакт®, Реосорбилакт®, Гекодез®) может принципиально улучшить реальное положение дел в лечебных учреждениях Украины.

Цели Tripple H Therapy:

- САД = 70–110 мм рт.ст.
- ЦВД =  $7 \pm 2$  мм рт.ст.
- диурез  $\geq 1$  мл/кг в час
- ДЗЛК =  $10 \pm 2$  мм рт.ст.
- СИ = 3–5 л/м<sup>2</sup> в 1 мин
- ОПСС = 700–1200 дин/см<sup>5</sup> в 1 с
- смешанная венозная SaO<sub>2</sub> = 70–80%.

При низком АД:

- необходимо проведение адекватной инфузионной терапии под контролем ЦВД и лаборатор-

ных показателей (внимание: гипергидратация вызывает снижение КОД, уровня гемоглобина, вязкости крови);

- препаратами для инфузионной терапии могут быть Сорбилакт®, Реосорбилакт® или коллоиды (Гекодез® или альбумин);
- противопоказаны гипосмолярные растворы (5% глюкоза), которые увеличивают отек головного мозга;
- при неэффективности инфузионной терапии используют вазопрессоры (дофамин, норадреналин, добутамин).

Необходимо помнить, что применение кристаллоидов в большом объеме при ЧМТ приводит к усилению явления отека-набухания головного мозга, поэтому в качестве стартовой противошоковой терапии на догоспитальном этапе (на дому, в машине скорой помощи), на этапе санпропускника больницы и в отделениях специализированной ИТ нейротравмы или в операционной перспективнее мы считаем использование новых украинских инфузионных препаратов Реосорбилакт® и Сорбилакт®. Таким образом, благодаря выявленным эффектам в современные протоколы оказания неотложной помощи пациентам с острой ЧМТ включены отечественные гиперволемические растворы (Сорбилакт®, Реосорбилакт®, Гекодез®), применение которых предусмотрено как на догоспитальном этапе, так и на этапе специализированной клиники.

Для разрешения отека-набухания мозга в течение многих лет использовали достаточно стандартный комплекс терапии. Исходя из весьма распространенных представлений о главенствующей роли цереброваскулярных расстройств в патогенезе отека-набухания мозга, многие авторы рекомендовали для его устранения применение лекарственных препаратов, нормализующих сосудистую проницаемость. По частоте применения на первом месте стояли кортикостероиды. Однако в ходе многочисленных рандомизированных исследований эффективность кортикостероидов для снижения ВЧД не была подтверждена, при этом доказано достоверное увеличение числа побочных эффектов (развитие инфекции, сахарного диабета, кровотечений).

Также для устранения отека-набухания головного мозга весьма широко применяют осмотические диуретики, с помощью которых снижение ВЧД и улучшение мозгового кровотока достигается на 90–120-й минуте, после чего величина ВЧД возвращается к исходному уровню или превышает его на 10–40%. Ранее вопрос о целесообразности применения диуретиков при отеке-набухании мозга решался однозначно положительно. В настоящее время мнения достаточно противоречивы. Необходимо отметить, что дегидратирующий эффект осмотических диуретиков наблюдается только при интактном гема-

тоэнцефалическом барьере. Если он поврежден, то вводимые вещества попадают в мозг и развивается противоположный эффект — синдром рикошета. Большинство авторов, отмечая выраженный дегидратационный эффект осмодиуретиков, указывают, что обычно он является кратковременным, приводит к дегидратации главным образом в нормальной ткани мозга и к развитию различных опасных осложнений, в частности фенома отдачи. Кроме этого, применение осмотических диуретиков при осмолярности плазмы выше 320 мосмоль/л противопоказано. В случае диагностики набухания мозга терапия осмотическими диуретиками противопоказана, так как патогенетически она не обоснована.

Препараты, повышающие тонус венозных сосудов, тем самым улучшают венозный отток из полости черепа. Так, свойством снижать повышенное ликворное и венозное давление, оказывая при этом противоотечное действие, обладает эуфиллин. Однако ряд авторов считает нецелесообразным применение эуфиллина как производного ксантина. В зонах ишемии, окружающих опухоль, фермент метаболизма ксантина подвергается трансформации из Д-формы (ксантиндегидрогеназы) в О-форму (ксантинооксидазу). Под ее влиянием при превращении гипоксантина в ксантин образуется супероксид ( $O_2^-$ ) — высокореактивный кислородный радикал, который значительно активирует пероксидное и гидропероксидное окисление липидов.

В качестве возможной альтернативы применению глюкокортикостероидов, маннитола и эуфиллина мы разработали и используем метод комплексной терапии с включением нового отечественного противоотечного препарата L-лизина эсцината и Реосорбилакта®.

Данный метод является наиболее щадящим с точки зрения гемодинамических и реологических воздействий и наиболее приемлемым — с точки зрения устранения отека головного мозга. Мы провели сравнение влияния различных методов инфузионной терапии во время анестезии при нейрохирургической патологии.

Пациентам основной группы выполняли стресс-лимитирующую анестезию (СЛА). При СЛА основой инфузионной терапии как в предоперационный, так и в интра- и послеоперационный периоды был Реосорбилакт® в дозировке от 3–5 до 7–10 мл/кг и по показаниям Гекодез® — 3–4 мл/кг. Премедикацию осуществляли атропином 0,1% (0,01 мг/кг), дипразином 2,5% (1,5 мг/кг) и кетамин 5% (0,1–0,2 мг/кг), затем вводили L-лизина эсцинат 0,15–0,2 мг/кг на 50–100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Вводную анестезию проводили путем внутривенного введения бутарфанола тартрата (стадола) (0,15 мг/кг), затем натрия оксибутирата 20% (100 мг/кг) совместно с прополом (3,5–4 мг/кг). Базовая анестезия: прополол

1–1,5 мг/кг в час и кетамин 1–2 мг/кг в час инфузозоматом, бутарфанола тартрат (стадол) 0,05–0,1 мг/кг через каждые 20 минут или постоянная инфузия 0,02–0,05 мг/кг в час с помощью инфузозомата.

При этом адекватная инфузионная терапия с применением Реосорбилакта® и L-лизина эсцината обеспечивала стабилизацию перфузионного давления мозга за счет трех взаимосвязанных принципиальных моментов — снижения явлений отека мозга, улучшения оттока из полости черепа и восстановления кровотока в перифокальной области (за счет улучшения реологии). На фоне инфузии Реосорбилакта® интраоперационно улучшение кровоснабжения отмечалось даже визуально в виде “порозовения” ранее “синюшных” отделов головного мозга.

Таким образом, предложенный нами метод совместного применения Реосорбилакта® и L-лизина эсцината в комплексе СЛА имеет принципиальные преимущества перед стандартными схемами и может быть рекомендован для практического использования.

### Выводы

Проведенное исследование позволяет сделать заключение о том, что в современных протоколах оказания помощи пациентам с острой церебральной недостаточностью одно из ключевых мест должны занять многоатомные спирты отечественного производства (Сорбилакт®, Реосорбилакт®).

- При проведении противошоковых мероприятий рекомендовано использование Сорбилакта® 5–10 мл/кг и/или Реосорбилакта® 10–15 мл/кг.
- При отеке головного мозга возможно комплексное применение L-лизина эсцината 10–20 мл и Реосорбилакта® 10 мл/кг.
- В комплексе анестезиологического обеспечения пациентов с нейрохирургической патологией (СЛА) в качестве основы инфузионной терапии как в предоперационный, так и в интра- и послеоперационный периоды включен Реосорбилакт® в дозировке от 3–5 до 7–10 мл/кг в комбинации с L-лизина эсцинатом 10–20 мл (у детей 0,15–0,2 мг/кг), по показаниям — Гекодез® 3–4 мл/кг.

Выявленные положительные реологические, гемодинамические и осмотические свойства растворов многоатомных спиртов в комплексе интенсивной терапии у пациентов с острой церебральной недостаточностью могут рассматриваться как нейропротективные за счет эффективного восстановления кровоснабжения пораженных участков головного мозга, активного удаления токсических метаболитов и эффективного купирования явлений отека головного мозга.

Список рекомендованной литературы находится в редакции.