

Е.К. Дюсембеков, А.Р. Халимов, И.Т. Курмаев, К.Ш. Шураева, С.Н. Кайшибаев, А.А. Халимова, А.А. Айтмухамбетова, С.З. Сатбаев

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «L-ЛИЗИН ЭСЦИНАТ» У ПОСТРАДАВШИХ С ОЧАГОВЫМИ УШИБAMI ГОЛОВНОГО МОЗГА

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей,  
кафедра нейрохирургии,  
Городская клиническая больница № 7 г. Алматы

**Object of the research:** to study efficacy of L-Lysine Aescinat administration in patients with traumatic brain injuries and focal brain contusions.

**Materials and methods:** the present research included the study of neurological status and cognitive functions' dynamics, and application of instrumental diagnostic techniques in 25 patients with focal brain contusions, before and after the course of treatment, in comparison with the control group (25 patients).

**Results:** Administration of this medical preparation caused positive clinical effect in the majority of cases (92% of patients), which was expressed in earlier recovery of lost functions, as well as in the improvement of indicators of Computed Tomography, Electroencephalography, and Transcranial Dopplerography examinations.

**Key words:** traumatic brain injury, cerebral edema, edema syndrome and L-Lysine Aescinat.

### Введение

Проблема черепно-мозговой травмы (ЧМТ) остается актуальной в связи с ее высоким удельным весом в структуре общей летальности и среди причин инвалидизации пострадавших. Основной причиной, приводящей к неблагоприятным исходам ЧМТ, является развитие отека головного мозга. «Тот, кто владеет искусством лечить и предупреждать отек головного мозга, владеет ключом к жизни и смерти больного» – писал основоположник советской нейрохирургии Николай Нилович Бурденко. Согласно современным подходам к патогенезу ЧМТ различают первичное и вторичное повреждение головного мозга. Своевременно не купированный, прогрессирующий отек головного мозга способствует развитию вторичного повреждения мозга, что приводит к необратимому процессу – некрозу и апоптозу вещества головного мозга. Основными причинами, вызывающими вторичное повреждение головного мозга, являются внутричерепные и внечерепные факторы.

#### К внутричерепным факторам развития отека головного мозга относят:

- Высвобождение провоспалительных цитокинов и лизосомальных ферментов
- Повышение сосудистой проницаемости
- Нарушение регуляции сосудистого тонуса
- Активация тромбоцитарного звена гемостаза
- Активация ПОЛ
- Нарушение микроциркуляции
- Расстройство мозговой гемодинамики
- Ишемия головного мозга
- Гипоксия головного мозга
- Некроз и апоптоз вещества мозга

#### К внечерепным факторам развития отека головного мозга относят:

- Повторные эпизоды гипоксии
- Артериальная гипотензия
- Гипертермия
- Гипонатриемия
- Гипогликемия
- Гипергликемия
- Гипокапния
- Артериальная гипертензия

#### Сроки развития ишемии – гипоксии клеток головного мозга:

- 0-3 часа – нарастающий энергетический дефицит.
- Через 3-6 часов – нарастающий лактацидоз – глутаматная недостаточность – инфлюкс  $Ca^{2+}$  в клетку.
- Через 12-36 часов – оксидантный стресс, воспаление.
- Через 48-72 часа – выраженный апоптоз.
- Более 72 часов – морфофункциональные изменения в веществе мозга.

Чтобы предупредить возникновение вторичного повреждения головного мозга, необходимо остановить процесс прогрессирования отека мозга на ранних стадиях его развития в первые сутки после травмы. Соответственно повышаются требования к противоотечным препаратам нового поколения. Их действие должно быть направлено на профилактику и лечение отека путем:

- нормализации сосудисто-тканевой и мембранной проницаемости
- ауторегуляции сосудистого тонуса
- восстановления микроциркуляции
- ликвидации ишемии и гипоксии
- профилактики апоптоза, т.е. на профилактику развития вторичного повреждения мозга

В течение многих лет борьба с отеком мозга велась различными препаратами, каждый из которых, наряду с дегидратационным действием, обладал не менее серьезными отрицательными свойствами. К новой волне препаратов, которые рекомендуют применять при лечении отека головного мозга, относится L-лизин эсцинат.

По фармакологическим свойствам принадлежит к капилляростабилизирующим средствам. В крови препарат быстро диссоциирует на ионы лизина и эсцина. Главным действующим веществом, которое определяет фармакологические свойства препарата, является эсцин. Препарату присущи эндотелиотропное, венотоническое, противовоспалительное и противоболевое действие. Эсцин снижает активность лизосомальных гидролаз, предупреждает расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и в окружающей соединительной ткани, нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость, повышает тонус вен, уменьшает застой венозной крови, улучшает артериальное и венозное кровообращение в микроциркуляторном русле, имеет мембраностабилизирующий эффект, с чем и связано его противоотечное, противовоспалительное и обезболивающее действие. На уровне тканей, которые страдают от гипоксии, L-лизин эсцинат® нормализует содержание АТФ в эндотелиоцитах, предупреждает активацию фосфолипазы А<sub>2</sub>, высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает адгезию нейтрофилов, вызывает дозозависимое угнетение ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов.

Таким образом, препарат имеет принципиально новый механизм противоотечного действия, который отличает его от осмотических препаратов и салуретиков.

### **Цель исследования**

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения L-лизин эсцината у пострадавших с ЧМТ – очаговыми ушибами головного мозга.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 25 пациентов с очаговыми ушибами головного мозга (из них 19 – мужчин, 6 – женщин) в возрасте от 18 до 45 лет, лечившихся в нейрохирургической клинике в 2009-2010 гг. Контрольную группу составили 25 пациентов с аналогичной тяжестью ЧМТ.

Лечение L-лизином эсцинатом проводилось по следующей схеме: в течение 10 дней внутривенно капельно по 10 мл 0,1% раствора 2 раза в день. При этом исключалась терапия

другими препаратами аналогичного действия. Сравнительный анализ динамики лечебного процесса в двух исследуемых группах больных проводился на 1, 5 и 10-е сутки лечения.

Оценка эффективности лечения основывалась на результатах следующих исследований, проводимых до начала и после окончания курса лечения L-лизином эсцинатом®:

#### **1. Клиническое исследование:**

- неврологический осмотр с количественной и качественной оценкой уровня сознания, общемозговой и очаговой симптоматики;
- исследование когнитивных функций проводилось по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination).

#### **2. Инструментальное исследование:**

- трансформация очагов ушиба головного мозга оценивалась по результатам КТ обследования;
- мозговой кровоток изучался методом транскраниальной доплерографии (ТКДГ);
- состояние биоэлектрической активности головного мозга исследовалось с помощью фоновой ЭЭГ.

### **Результаты исследования**

Распределение пациентов по степени тяжести черепно-мозговой травмы было следующим: 20 пострадавших были с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести, 5 пациентов – с ушибами головного мозга тяжелой степени.

Степень нарушения сознания оценивалась по шкале комы Глазго (ШКГ) и составила у 36% 10-12 баллов, у 52% – 13-14 баллов, у 12% – 15 баллов. У 40% пациентов отмечалось психомоторное возбуждение, у 52% снижение критики, у 36% – нарушение ориентировки, мнестические расстройства. Очаговый неврологический дефицит определялся у 76% пациентов и проявлялся двигательными, чувствительными нарушениями различной степени выраженности, корковыми, подкорковыми, мозжечковыми симптомами, недостаточностью черепно-мозговой иннервации.

Когнитивные нарушения различной степени выраженности наблюдались у 68 % пациентов в виде расстройств внимания, ориентации и памяти.

### **Клиническая эффективность и переносимость**

Положительный клинический эффект в первой группе был отмечен в первые 10-12 дней у 92% пациентов, причем он был оценен как хороший у 76% и удовлетворительный у 16% пациентов. В контрольной группе положительный клинический эффект был отмечен в 60% наблюдений.

В неврологическом статусе эффект применения препарата проявлялся, в первую очередь, в прояснении сознания до 14-15 баллов по ШКГ в сроки 5-8-12 суток у 80% пациентов, в контрольной группе – у 72%; регрессе очаговых неврологических симптомов у 84%, в контрольной группе – у 68%; раннем восстановлении когнитивных функций – у 88% пациентов, в контрольной группе – в 68% наблюдений.

Исследование когнитивных функций в сравнении с контрольной группой выявило следующие результаты:

Таблица 1

**Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций по шкале MMSE у пациентов с очаговыми ушибами головного мозга на фоне терапии L-лизином эсцинатом**

Показатели в баллах	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ориентация (макс. 10)	9,0	9,6	9,1	9,2
Восприятие (макс. 3)	2,6	2,9	2,6	2,7
Внимание и счет (макс. 5)	3,5	4,3	3,4	3,9
Память (макс. 3)	1,4	2,3	1,4	2,1
Перцептивно-гностическая сфера (макс. 9)	7,0	8,3	6,8	7,9
Общий балл (макс. 30)	23,5	27,4	23,3	25,8

По сравнению с исходным уровнем установлено достоверное улучшение показателей, характеризующих ориентировку во времени, счет, концентрацию внимания и кратковременную память в основной группе пациентов (таблица 1).

**Инструментальное обследование**

Проведение КТ обнаружило у 36 пациентов наличие очаговых кровоизлияний в зоне ушиба головного мозга. Динамическое КТ исследование в основной группе выявило регресс гиперденсивных участков в очаге ушиба на 10-12 сутки, в контрольной группе – на 14-16 сутки.

**Клинический пример**

Пострадавший У-в, 1992 г.р., и/б № 2427, поступил 15.08.10 г. в клинику. В анамнезе 03.08.10 г. падение с высоты 3м. В течение 12 суток находился в районной больнице. При поступлении: состояние тяжелое, сознание – умеренная кома, выражена общемозговая симптоматика, грубые очаговые нарушения в виде гемиплегии, моторной афазии и патологических стопных знаков. На КТ – внутримозговая гематома в проекции подкорковых узлов слева. (Рис. 1)

С первых суток после поступления начата терапия L-лизином эсцинатом по 10 мл 2 раза в день в/в капельно. На 5-е сутки после поступления на КТ видны признаки размягчения и регресса гематомы на фоне прояснения сознания до оглушения, улучшения тонуса и силы мышц конечностей, появления элементарной речи. (Рис. 2)

На 12-е сутки на фоне лечения L-лизином эсцинатом на КТ имеются признаки обратного развития как отека, так и геморрагического компонента. В клинической картине – хорошее восстановление силы в правых конечностях, улучшение речевой продукции. В удовлетворительном состоянии пациент выписан домой на 23 сутки после поступления. (Рис.3)

Таблица 2

**Показатели ТКДГ у пациентов с очаговыми ушибами головного мозга основной группы до и после лечения (в см/сек)**

Сосудистый бассейн	ЛСК (в см/сек)			RI осн. конт.	PI осн. конт.	Индекс м/п асимметрии осн. Конт.
	А осн. конт.	В осн. конт.	М осн. конт.			
Экстракран. до отделы ПА после	22,5 23,6 27,3 23,9	15,0 14,9 15,5 15,1	18,7 19,2 21,4 19,5	0,43 0,41 0,33 0,39	0,73 0,77 0,6 0,75	34,5 32,2 12,4 22,3
Интракран. до отделы ПА после	25,5 24,2 29,2 24,7	15,0 16,0 16,2 16,9	20,25 20,1 22,7 20,8	0,44 0,39 0,41 0,40	0,66 0,69 0,57 0,7	31,2 35,6 9,9 19,4
Основная до артерия после	56,4 56,9 61,6 58,7	35,2 36,2 45,1 38,1	42,2 46,55 53,3 48,4	0,47 0,48 0,43 0,47	0,6 0,55 0,72 0,62	-----
ОСА до после	138,2 142,2 152,6 145,4	48,1 53,2 50,6 53,4	93,15 97,7 101,6 99,4	0,76 0,69 0,69 0,65	1,3 1,39 0,94 1,1	18,6 20,520, 13,4 17,2
ВСА до после	96,4 102,5 124,6 113,2	39,1 41,2 46,6 43,1	67,75 71,8 85,6 78,15	0,57 0,59 0,56 0,6	0,91 0,97 0,84 0,9	19,5 23,120, 16,6 19,7

По результатам ТКДГ в основной группе можно отметить сравнительное увеличение показателей объемного мозгового кровотока,

снижением показателей мозгового сосудистого сопротивления, признаками улучшения венозного оттока из полости черепа (таблица 2).

Таблица 3

**Результаты ЭЭГ у пациентов с очаговыми ушибами головного мозга основной и контрольной группы до и после лечения (в %)**

Паттерны ЭЭГ		до лечения	после лечения
Нормальный, организованный с доминированием альфа-активности	основн. группа	32,0	56,0
	контр. группа	36,0	44,0
Патологические а) гиперсинхронный	основн. группа	24,0	12,0
	контр. группа	20,0	16,0
б) дезорганизованный с доминированием альфа-активности	основн. группа	32,0	24,0
	контр. группа	36,0	24,0
в) дезорганизованный с доминированием бета-активности	основн. группа	12,0	4,0
	контр. группа	8,0	4,0

Результаты сравнительного исследования биоэлектрической активности головного мозга выявило явную тенденцию к нормализации основного ритма у пациентов на фоне применения L-лизин эсцината (таблица 3).

**Обсуждение**

В результате проведенного исследования нами установлено, что лечение L-лизином эсцинатом пострадавших с очаговыми ушибами головного мозга оказывает клинически значимый противоотечный, рассасывающий эффект, проявляемый в регрессе неврологической симптоматики, восстановлении когнитивных функций. У пациентов, получавших L-лизин эсцинат, отмечался существенный регресс расстройств сознания, в более ранние сроки нивелировался очаговый неврологический дефицит, сглаживались общемозговые и вестибуломозжечковые нарушения. Субъективный и объективный позитивный эффект при лечении L-лизином эсцинатом наблюдался, как правило, к концу недели после начала лечения. В ходе лечения не наблюдались такие побочные действия, характерные для других диуретиков, как «синдром

отдачи», гипокалиемия, что указывает на относительную безопасность применения препарата. Инструментальные методы обследования подтвердили эффективность применения L-лизин эсцината.

**Выводы**

1. Применение L-лизин эсцината – высокоэффективный и безопасный метод профилактики и лечения внутричерепной гипертензии, связанной с развитием отека головного мозга.

2. Препарат показан при очаговых ушибах и кровоизлияниях головного мозга.

Раннее назначение препарата позволяет предупредить развитие вторичного повреждения головного мозга.

4. Действие L-лизин эсцината, направленное на ликвидацию, как зоны отека, так и рассасывание геморрагического компонента очагов ушиба головного мозга, позволяет, в ряде случаев, избежать оперативного вмешательства.

5. Применение L-лизин эсцината вписывается в современную концепцию активного динамического управления лечебным процессом.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. «Черепно-мозговая травма». Клиническое руководство. Том 2. // под ред. акад. А.Н. Коновалова, проф. Л.Б. Лихтермана, проф. А.А. Потапова // Москва, «Антидор», 2001.
2. «Доказательная нейротравматология» // под ред. проф. А.А. Потапова, проф. Л.Б. Лихтермана // Москва, 2003.
3. В.В. Лебедев, В.В. Крылов. «Неотложная нейрохирургия»: Руководство для врачей. – М. Медицина, 2000.
4. Амчславский В.Г. Критические состояния при острых церебральных повреждениях: особенности диагностики, мониторинга и интенсивной терапии. Санкт-Петербург. 2009 г. 36 с.
5. Усенко Л.В., Слива В.И., Площенко Ю.А. и др. Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии. // Междун. невролог. журнал. – 2006. – №2(6). – с. 57-62.
6. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile.
7. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2001 May;49 (5): 626-8.
8. Островая Т.В., Черный В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 48-53.

### ТҰЖЫРЫМ

**Зерттеу мақсаты:** бас-ми жарақаты – мидың соғылуы бар зәбірленушілерде L-лизин эсцинатты қолдану тиімділігін зерттеу.

**Материал және әдістер:** когнитивті функциялардың неврологиялық күйінің динамикасы зерттелді, бақылау тобымен (25 емделуші) салыстырғанда емделу курсына дейін және емделу курсынан кейін бас миының соғылуы бар 25 емде-

лушілер тексерілудің инструменталды әдістерінен өтті.

**Нәтижелер:** Көптеген емделушілерде (92 %) оң клиникалық әсер алынды. Бұл әсер жоғалған функцияларды ерте қалпына келтіруде, КТ, ЭЭГ, ТКД зерттеулеріндегі көрсеткіштердің жақсаруынан көрініс тапты.

**Маңызды сөздер:** бас-ми жарақаты, мидың ісінуі, ісіну синдромы, L-лизин эсцинаты.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение эффективности применения L-лизин эсцината у пострадавших с черепно-мозговой травмой – очаговыми ушибами головного мозга.

**Материал и методы:** изучалась динамика неврологического статуса, когнитивных функций, проводились инструментальные методы обследования у 25 пациентов с очаговыми ушибами головного мозга до и после курса лечения в

сравнении с контрольной группой (25 пациентов).

**Результаты:** У большинства пациентов (92 %) был получен положительный клинический эффект, который выражался в более раннем восстановлении утраченных функций, улучшении показателей КТ, ЭЭГ, ТКД исследования.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, отек головного мозга, отечный синдром, L-лизин эсцинат.