Лебедева Е.А.¹, Маркарян Э.Г.², Скобло М.Л.³, Петренко Н.А.²

Острый период черепно-мозговой травмы. Комплексное интенсивное лечение

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет
Министерства Здравоохранения РФ

²МБУЗ Городская больница скорой медицинской помощи

³МБУЗ Городская больница №6
(Россия, Ростов-на-Дону)

doi: 10.18411/lj-07-2020-10

idsp: ljjournal-07-2020-10

Аннотация

С целью определения безопасности использования амантадина и инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты в интенсивном лечении пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой было проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование, в которое было включено 54 человека. В I группу вошло 19 человек, которым проводилось стандартное интенсивное лечение. Во II группе (18 человек) в комплекс интенсивного лечения был включен амантадин. В III группе (17 человек) в комплекс интенсивного лечения была включена инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарная кислота. Применение инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты или амантадина (3-е сутки после травмы) в комплексном интенсивном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в ранние сроки при условии коррекции гемодинамики и дыхания не изменяет структуру и не усугубляет проявления полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, амантадин, инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарная кислота

Abstract

In order to determine the safety of using amantadine and inosine - nicotinamide-Riboflavin-succinic acid in the intensive treatment of victims with severe traumatic brain injury, a prospective controlled blind randomized study was conducted, which included 54 people. Group I included 19 people who received standard intensive treatment. In group II (18 people), amantadine was included in the intensive treatment complex. In group III (17 people), inosine - nicotinamide-Riboflavin-succinic acid was included in the intensive treatment complex. The use of inosine-nicotinamide-Riboflavin-succinic acid or amantadine (3rd day after injury) in the complex intensive treatment of severe traumatic brain injury in the early stages, provided the correction of hemodynamics and respiration does not change the structure and does not exacerbate the manifestations of multiple organ failure.

Keywords: traumatic brain injury, amantadine, inosine-nicotinamide-Riboflavin-succinic acid

Повреждения головного мозга сопровождаются длительным и тяжелым течением травматической болезни [1,2]. Несмотря на увеличение познаний в области патофизиологии острой тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), совершенствование технологий интенсивного лечения, летальность достигает от 40,0 до 57,0% [3]. Актуальной задачей реаниматологии является поиск путей эффективных протекторов, способствующих поддержанию течения данного процесса на адаптивном уровне. Инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарная кислота, как сбалансированный поликомпонентный препарат, улучшает тканевое дыхание и обладает нейропротекторными, антигипоксантами и антиоксидантными эффектами [4]. Среди множества патофизиологических последствий ЧМТ важную роль отводят изменениям в эндогенном уровне катехоламинов, включая дофамин, адреналин и норадреналин [5]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что терапия, ориентированная на регуляцию катехоламинергических систем может уменьшить функциональный

дефицит после ЧМТ [6]. Необходимы дополнительные исследования по влиянию дофаминэргических средств на защитно-приспособительные реакции организма и по эффективности данных препаратов в лечении ЧМТ [7,8]. Препарат амантадин способствуют высвобождению дофамина из нервных окончаний, что делает последний более доступным для активации дофаминэргических рецепторов [9]. Есть данные об эффективности применения данного препарата у пациентов в период выхода из комы и при вегетативном состоянии [10,11]. Препарат амантадин относится к дофаминэргическим средствам, входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 [12], имеет показания в виде «потеря сознания в результате черепно-мозговой травмы» (Регистр лекарственных средств России) и перспективы в лечении пострадавших с острой тяжелой ЧМТ.

Задача исследования: определение безопасности использования инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты и амантадина в интенсивном лечении пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Материал и методы. Для решения поставленной задачи проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование, в которое включены 54 больных в возрасте 40,0 (28,0; 52,0) лет. Мониторинг пострадавших включал в себя общие и специфические модальности: ЭКГ (в 3-х отведениях), АД (непрямым методом), пульсовую оксиметрию, капнографию, температуру тела, транскраниальную доплерографию, электроэнцефалографию (ЭЭГ), нейровизуализацию (КТ/МРТ). Критериями включения являлись возраст от 18 лет; наличие тяжелого повреждения головного мозга с уровнем утраты сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) от 4 до 8 баллов; общая тяжесть состояния при поступлении, оцениваемая по шкале Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) в диапазоне 15-90 баллов. Критериями исключения являлись наличие беременности и тяжелых хронических заболеваний в стадии декомпенсации, а также сохранение ко 2-3-м суткам парциального давления кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст. на фоне проводимой искусственной вентиляции легких и/или стойкое снижение систолического артериального давления менее 70 мм рт. ст. По данным КТ головного мозга у пострадавших были диагностированы следующие виды повреждения: ушиб головного мозга тяжелой степени (54 человек) и острое сдавление мозга травматической гематомой (34 человека). 42 пациента были прооперированы. Из них 12 больным был установлен датчик измерения внутричерепного давления - внутрижелудочковый.

Оценка наличия и степени выраженности органной дисфункции в динамике проводилась ежедневно по шкалам Multiple Organ Dysfunction Score (MODS 2) и Sequential Organ Failure Assessments Score (SOFA). Все пациенты получали сопоставимый по объему курс интенсивного лечения согласно отечественным рекомендациям по лечению черепно-мозговой травмы [13]. Начиная с 3-х суток посттравматического периода (при достижении коррекции показателей гемодинамики и дыхания) больные разделялись методом конвертов на три группы. В I группу вошли 19 пострадавших, получавших стандартное интенсивное лечение. Во II группу вошли 18 пострадавших, которым по решению врачебной комиссии больницы, в программу интенсивного лечения включался амантадин. В III группу вошли 17 человек, в комплекс интенсивного лечения была включена инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарная кислота. Амантадин вводился внутривенно капельно по 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 ч (скорость инфузии 50–60 капель/мин) в течение 10 дней, с последующим постепенным снижением дозы. Инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарная кислота начинали вводить с 3-х суток посттравматического периода: 10 мл препарата цитофлавин в разведении на 200 мл 10%-ного раствора глюкозы вводились внутривенно капельно со скоростью 140 капель (7 мл) в минуту в течение 7 дней. На 9 день посттравматического периода продолжали выполнять общепринятую терапию, корректируя схему лечения в зависимости от состояния больного.

Анализируемые группы контрольная (I) и исследуемые (II и III) были сопоставимы по возрасту ($p=0,98$) и полу ($p=0,61$). У всех пациентов был диагностирован ушиб головного мозга тяжелой степени. Острое сдавление мозга травматической гематомой было диагностировано у 10 человек I-ой группы, у 12 человек II-ой группы и у 12 человек III-ей группы ($p=0,57$). Оперативное вмешательство было проведено в I-ой группе у 14 пострадавших, во II-ой - у 15 и в III-ей – у 14 ($p=0,52$). По тяжести состояния как при поступлении, так и на 3-е сутки посттравматического периода статистически значимой разницы между анализируемыми группами не было (Таблица 1).

Таблица 1

Тяжесть состояния и повреждения в группах наблюдения на момент поступления и 3-е сутки

Показатели	I группа (контрольная) (n=19)	II группа (исследуемая) (n=18)	III группа (исследуемая) (n=17)	p
Количество баллов по ШКГ **	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,47
Количество баллов по шкале SAPS II **	34,5 (28,0; 43,0)	33,0 (25,0; 47,0)	32,0 (26,0; 48,0)	0,19
Количество баллов по шкале MODS 2 на 3-и сутки **	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,59

Данные приведены в виде *М (-95% ДИ; +95% ДИ) и **Me (LQ; UQ)

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Шапиро-Уилка. Описательная статистика количественных признаков при нормальном распределении представлена в виде среднего (М) и доверительного интервала для среднего (ДИ). При распределении признака, отличающегося от нормального – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля). Сравнение независимых переменных в трех группах осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Краскела-Уоллиса. Критерием значимости при статистических расчётах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки (p) - не более 5%, то есть $p \leq 0,05$.

Результаты. В проведенном исследовании статистически значимой разницы в динамике диагностических признаков эпилептогенности ЧМТ между группами сравнения не выявлено. Необходимость в купировании судорожных приступов на 3-и сутки посттравматического периода регистрировалась у 36,84% % в I-ой группе, 38,89% - во II-ой и 37,62% - в III-ой ($p=0,88$). В последующие сроки наблюдения регистрировалось более редкое обращение за терапией антиконвульсантами ($p=0,74$) в исследуемых группах. Между группами наблюдения не выявлено статистически значимой разницы в картине ЭЭГ по формированию межполушарной асимметрии ($p=0,58$), пароксизмальной активности ($p=0,51$), формированию фокуса патологической активности ($p=0,62$).

Включение амантадина или иозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты в комплекс интенсивного лечения тяжелой ЧМТ с 3-х суток посттравматического периода не привело к увеличению числа случаев возникновения множественных органических дисфункций (с вовлеченностью трех и более систем). Во II-ой группе развитие множественных органических дисфункций (захватывающих нарушение функций трех и более систем) на 7-е сутки посттравматического периода наблюдалось в 44,4% случаев (8 из 18), в III-ей – в 50,7%. В I группе дисфункция трех и более систем на 7-е сутки посттравматического периода регистрировалась в 68,4% (13 из 19), $p=0,04$.

В группе с использованием амантадина статистически значимо уменьшалось число случаев нарушений со стороны сердечно-сосудистой (в 1,4 раза; $p=0,048$) и дыхательной (в 1,4 раза; $p=0,049$) систем. Включение в комплекс интенсивного лечения иозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты позволило увеличить долю пациентов, у которых регистрировалось хорошее восстановление функций при выписке из стационара (на 7,1%) и снизить количество больных с разной степенью инвалидизации (на 7,3%), $p=0,049$.

Обсуждение. Проведенное исследование, пока базируется на небольшом клиническом материале. Из-за небольшой выборки судить о безопасности использования указанных препаратов у данного контингента больных нет возможности. Однако порученные результаты свидетельствуют о том, что раннее включение инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты и амантадина в терапию тяжелой ЧМТ не усугубляет проявления полиорганной недостаточности, не изменяет структуру полиорганных дисфункций и не сопровождается увеличением степени инвалидизации при выписке из стационара. Проведенное исследование может служить отправной точкой для продолжения более широкого изучения в направлении определения безопасности и эффективности применения амантадина и инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты при тяжелой ЧМТ. Для получения окончательных выводов о безопасности препарата необходимы многоцентровые исследования с соответствующим дизайном.

Выводы. Включение инозин-никотинамид-рибофлавин-янтарной кислоты и амантадина в лечение пострадавших в острый период тяжелой ЧМТ не изменяет структуру и не усугубляет проявления полиорганной недостаточности.

***

1. Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б. и др. Травматическая болезнь и ее осложнения. СПб.: Политехника, 2004. 210 с.
2. Лебедева Е.А., Беляевский А.Д., Саркисян В.А., Каминский М.Ю., Дашевский С.П. Анализ структуры сочетанной черепно-мозговой травмы по материалам многопрофильной больницы. Анестезиология и реаниматология. 2011. № 4. С. 59-61.
3. Dutton R. P., Stansbury L. G., Leone S. et al. Trauma mortality in mature trauma systems: are we doing better? An analysis of trauma mortality patterns, 1997-2008. J. Trauma. 2010. Vol. 69 (3). p. 620-626.
4. Лебедева Е.А. Влияние эритропоэтина на цитокиновый статус при сочетанной черепно-мозговой травме // Владикавказский медико-биологический вестник. 2011. Т. 13. № 20-21. С. 164-168.
5. Osier N.D., Dixon C.E. Catecholaminergic based therapies for functional recovery after TBI. Brain Res. 2015 Dec 19. URL: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0006899315009658>
6. Vope E.T., Kellerman R.D. The Nervous System. Conn's Current Therapy. 2016. Vol. 10. p. 647-724.
7. Лебедева Е.А. Особенности течения оксидативного стресса и развития адаптационных реакций организма в остром периоде травматической болезни // Известия высших учебных заведений. Ростов. 2012. № 2. С. 122-126.
8. Лебедева Е.А., Маркарян Э.Г., Беляевский С.А., Зазьян Г.А., Согилян А.С., Дорошенко С.А., Ярцев Е.В., Клочкова М.Т., Скобло М.Л. Опыт применения амантадина в острый период черепно-мозговой травмы // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018. № 1. С. 79-82.
9. Kim J.H., Lee H.W Hwang J. et al. Microglia-inhibiting activity of Parkinson's disease drug amantadine. Neurobiol Aging. 2012. Vol. 3 (9). p. 2145-2159.
10. Белкин А.А., Щеголев А.В., Кондратьев А.Н., и др. Использование амантадина сульфата (ПК-Мерц) в период выхода из комы: результаты многоцентрового исследования // Анестезиология и реанимация. 2008. № 2. С. 70-72. ^[1]_{SEP}
11. Белкин А.А., Щеголев А.В., Бельский Д.В. и др. ПК-Мерц при вегетативном статусе и "малом сознании" ^[1]_{SEP} // Рецепт. 2008. № 5 (61). С. 66-70. ^[1]_{SEP}
12. Распоряжение Правительства РФ от 23.10.2017 N 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_281261/
13. Клиническая рекомендация «Лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой», М., 2014, 21 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/342>