

# Нейропротекция при травмах центральной нервной системы

 А.А. Кабанов

*Кафедра неврологии и нейрохирургии Лечебного факультета  
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Рассмотрены особенности нейропротекции при травмах центральной нервной системы. Травма нарушает деятельность мозга за счет как первичного (биомеханические факторы), так и последующего вторичного повреждения (активация патофизиологических каскадов). В отличие от острого инсульта, при котором целью нейропротекции является предотвращение гибели клеток пенумбры, основной целью нейропротекции при нейротравме служит предупреждение и уменьшение вторичного повреждения клеток мозга, а также усиление репаративных процессов.

*Ключевые слова:* нейропротекция, нейропластичность, черепно-мозговая травма, нейрореанимация, цитиколин.

**Черепно-мозговая травма (ЧМТ)** является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения, а у лиц в возрасте до 44 лет она лидирует, особенно по количеству недожитых лет, опережая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Ежегодно в мире от ЧМТ погибает более 1,5 млн. человек, а 2,4 млн. становится инвалидами. В развитых и в большинстве развивающихся стран ЧМТ признается одной из важнейших проблем здравоохранения. В России ежегодно регистрируется около 600 тыс. случаев ЧМТ разной степени тяжести, а количество инвалидов вследствие нейротравмы превышает 2 млн. Черепно-мозговая травма относится к наиболее распространенному виду повреждений, составляя 30–50% от всех видов травм (с учетом случаев сочетанной травмы – до 60–65%). Суммарный ущерб, наносимый нейротравмой, в РФ составляет 495 млрд. руб. в год.

Интенсивная терапия больных с тяжелой ЧМТ направлена на коррекцию факторов

вторичного повреждения мозга всеми доступными средствами. Успех этой терапии в значительной степени зависит от раннего (уже на догоспитальном этапе) применения методов нефармакологической и фармакологической нейропротекции.

Травма нарушает деятельность мозга за счет как первичного (биомеханические факторы), так и последующего вторичного повреждения (активация патофизиологических каскадов). Вторичное повреждение включает множество сложных биохимических и клеточных процессов, увеличивающих тяжесть первичного повреждения. Повреждение мозга при ЧМТ последовательно прогрессирует (около трети пациентов, которые умерли после тяжелой ЧМТ, в какие-то моменты после травмы были в сознании и выполняли инструкции). Поэтому в отличие от острого инсульта, когда целью нейропротекции является предотвращение гибели клеток пенумбры, при ЧМТ нейропротекция направлена на предупреждение и уменьшение вторичного повреждения вещества мозга, а также на усиление репаративных процессов.

*Контактная информация:* Кабанов Алексей Алексеевич, kabalex@inbox.ru

Понимание патофизиологии нейротравмы значительно углубилось в последние десятилетия, что позволило обосновать новые подходы к лечению ЧМТ. Новые знания по физиологии и фармакологии нервной системы доказывают необходимость нейропротекции на фоне базисной терапии (сохраняется абсолютная необходимость устранения гипоксии, гипотензии, повышенного внутричерепного давления и других факторов, вызывающих вторичное повреждение ткани мозга).

### **Основные механизмы гибели нейронов при ЧМТ:**

- глутаматная эксайтотоксичность;
- волны перифокальной деполяризации;
- воспаление (реперфузионное повреждение);
- запрограммированная смерть клеток (процессы, подобные апоптозу).

Сложная патофизиология ЧМТ позволяет выделить множество точек приложения для нейропротективной терапии. Большое количество средств уже изучены или будут исследованы на экспериментальных моделях ЧМТ.

### **Нейропротекторы с непрямыми механизмами действия:**

- модуляторы кальциевых каналов;
- модуляторы натриевых каналов;
- антагонисты NMDA-рецепторов (рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат);
- агонисты ГАМК-рецепторов;
- антиоксиданты;
- антагонисты молекул адгезии;
- агонисты и антагонисты аденозина.

### **Нейропротекторы с прямыми механизмами действия:**

- нейротрофические факторы;
- молекулы, подобные нейротрофическим факторам;
- некоторые классы цитокинов.

## **Результаты клинических исследований нейропротекторов при ЧМТ**

К сожалению, результаты клинических испытаний нейропротекторов при ЧМТ до настоящего времени разочаровывали исследователей (таблица).

### **Антагонисты возбуждающих нейротрансмиттеров**

Высокая внеклеточная концентрация глутамата в ткани мозга при нейротравме продемонстрирована как в эксперименте, так и у пациентов с ЧМТ. Известен ряд антагонистов глутамата, оказывающих на пре- и постсинаптические ионотропные (NMDA, AMPA и др.) и метаботропные рецепторы конкурентное, неконкурентное или модулирующее действие. Поскольку глутаматные рецепторы важны для нормального функционирования мозга, защитные эффекты препаратов должны достигаться при условии минимального вмешательства в нормальные процессы. Отдельные высокоэффективные в эксперименте антагонисты NMDA-рецепторов не исследовались у пациентов в связи с вероятностью развития нежелательных эффектов, а часть исследований были прекращены из-за негативных результатов при инсульте.

Траксупродил – антагонист NMDA-рецепторов второго поколения, воздействующий на содержащие субъединицу NR2B рецепторы, – был исследован в клинических условиях. Препарат хорошо переносился, приводя к статистически незначимому снижению летальности и повышению частоты благоприятных исходов, что сильнее проявилось у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Дексанабинол – синтетический каннабиноид без психотропных эффектов, имеющий свойства потенциального нейропротектора (подавление эксайтотоксичности, антиоксидантное и противовоспалительное действие). Препарат недавно был ис-

Результаты клинических исследований нейропротекторов при ЧМТ

| Точка приложения                 | Препарат                               | Тяжесть ЧМТ                                     | n     | Время до начала лечения, ч | Результаты   |
|----------------------------------|--|---|-------|----------------------------|--|
| Ингибирование брадикинина        | Делтибант                              | ШКГ 3–8 баллов                                  | 139   | ≤12                        | На 12% выше шансы лучшего исхода (недостоверно)                    |
| Кальций-индуцируемое повреждение | Нимодипин                              | Не выполняют команды                            | 351   | ≤24                        | Незначительный эффект  |
|                                  | Нимодипин                              | Не выполняют команды                            | 852   | ≤24                        | Отсутствие значимого влияния на всю выборку                        |
|                                  | Нимодипин                              | Субарахноидальное кровоизлияние                 | 123   | ≤12                        | Значимое уменьшение риска неблагоприятного исхода                  |
|                                  | Нимодипин                              | ШКГ <15 баллов                                  | 592   | ≤12                        | Незначительный эффект  |
|                                  | Нимодипин                              | Субарахноидальное кровоизлияние                 | 592   | ≤12                        | Незначительный эффект  |
| Глутаматная эксайто-токсичность  | Зиконотид                              | ШКГ 4–8 баллов                                  | 237   | ≤12                        | Повышение смертности   |
|                                  | Элипродил                              | ШКГ 4–8 баллов                                  | 452   | ≤12                        | Нет значимого эффекта  |
|                                  | Аптиганел                              | ШКГ 4–8 баллов                                  | 532   | ≤8                         | Нет значимого эффекта  |
|                                  | D-CPP-ene                              | Не выполняют команды                            | 924   | ≤12                        | Нет значимого эффекта  |
| Свободно-радикальное повреждение | Полиэтиленгликоль-супероксид-дисмутаза | ШКГ ≥8 баллов                                   | 1562  | ≤8                         | Нет значимого эффекта  |
|                                  | Тирилазад                              | ШКГ <8 баллов – 70%, 9–12 баллов – 30%          | 1155  | ≤4                         | Нет значимого эффекта  |
|                                  | Тирилазад                              | ШКГ <8 баллов – 85%, 9–12 баллов – 15%          | 1120  | ≤4                         | Нет значимого эффекта  |
| Рецепторы к ГКС                  | Триамцинолон                           | Тяжелая травма                                  | 396   | ≤4                         | Нет значимого эффекта  |
|                                  | Дексаметазон                           | ШКГ <13 баллов                                  | 300   | ≤3                         | Незначительный эффект  |
|                                  | ГКС                                    | ШКГ <15 баллов                                  | 10008 | ≤8                         | Повышение смертности   |
| Множественные эффекты            | Дексанабинол                           | Двигательная шкала 2–5 баллов                   | 861   | ≤6                         | Незначительный эффект  |
|                                  | Магния сульфат                         | ШКГ 3–12 баллов и/или интракраниальные операции | 499   | ≤8                         | Хуже исходы при низкой дозе, повышение смертности при высокой дозе |
|                                  | Цитиколин                              | ШКГ 3–12 баллов*                                | 1292  | ≤24                        | Данные пока не обработаны  |

\* С оценкой по двигательной шкале ≥5 баллов или 6 баллов с патологией по данным компьютерной томографии головного мозга.  
 Обозначения: ГКС – глюкокортикостероиды, ШКГ – шкала комы Глазго.

следован в III фазе клинических испытаний и оказался безопасным, но неэффективным при лечении ЧМТ. Таким образом, польза от ингибиторов эксайтотоксичности в условиях ЧМТ или другого повреждения мозга остается недоказанной.

### Магния сульфат

Магний в норме играет важную роль в жизнедеятельности клеток мозга и оказывает нейропротективное воздействие в эксперименте при изучении моделей инсульта и ЧМТ. Одним из преимуществ магния

сульфата является плейотропность его эффектов. Если большинство других средств действуют лишь на один патофизиологический процесс, то нейропротективные эффекты магния опосредованы рядом механизмов, среди которых: неконкурентная блокада NMDA-рецепторов, подавление пресинаптического высвобождения возбуждающих нейромедиаторов, торможение распространения волны деполяризации в коре мозга и блокирование вольтажзависимых кальциевых каналов.

Несмотря на все предпосылки для нейропротективного действия магния, в законченном недавно рандомизированном двойном слепом исследовании у 499 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ не было выявлено клинически значимых эффектов применения магния сульфата в течение 5 дней после травмы. Более того, получены сведения о возможном вреде от данного терапевтического подхода. Сходные результаты получены и в исследовании эффективности магния сульфата при инсульте.

### **Средства, способствующие снижению митохондриальной дисфункции**

Дисфункция митохондрий может быть уменьшена при применении таких средств, как циклоспорин А. В двух клинических исследованиях II фазы показана способность препарата повышать перфузионное давление в мозге и стимулировать церебральный метаболизм (по данным микродиализа); циклоспорин А при ЧМТ был безопасен. В настоящее время идет разработка дизайна исследования III фазы.

В эксперименте блокатор вольтажзависимых кальциевых каналов N-типа зиконотид (SNX-111) способствовал частично восстановлению функций митохондрий. Однако последующее клиническое исследование было прервано из-за более высокой летальности в группе активного лечения. Высокоселективные блокаторы вольтажзависимых кальциевых каналов

N-типа (SNX-185 и др.) имеют лучшую биодоступность и проявили свойства нейропротекторов в опытах на животных, однако нуждаются в дополнительных исследованиях.

### **Эритропоэтин**

Способность секретировать эритропоэтин есть у большинства клеток центральной нервной системы. Секреция эритропоэтина возрастает в условиях гипоксии и эксайтотоксичности, что позволяет предположить роль эритропоэтина в защите мозга от повреждения. Эритропоэтин проявил свойства нейропротектора в экспериментальном исследовании инсульта и ЧМТ. Препарат уменьшал объем зоны повреждения и улучшал функциональный исход, что, возможно, было обусловлено подавлением воспалительного ответа на повреждение.

В двойном слепом исследовании не было выявлено серьезных нежелательных эффектов эритропоэтина и наблюдалась тенденция к лучшему функциональному исходу заболевания, что служит основанием для проведения дальнейших клинических исследований. В настоящее время продолжается многоцентровое исследование II/III фазы при инсульте, а также проводятся дополнительные работы по уточнению фармакокинетики эритропоэтина в ликворе при парентеральном введении. Также в США проходит рандомизированное исследование II фазы при ЧМТ, в котором маркеры повреждения клеток мозга служат первичной конечной точкой.

### **Гормоны**

Крупный метаанализ не выявил существенных различий в исходах ЧМТ между мужчинами и женщинами. В то же время известно, что прогестерон и его метаболит аллопрегнанолаон положительно влияют на выживание нейронов и функциональный исход при моделировании ЧМТ.

Согласно экспериментальным данным, прогестерон обладает свойствами потенциального нейропротектора благодаря снижению выраженности отека мозга (вследствие воздействия на проницаемость гематоэнцефалического барьера и ГАМКергические нейромедиаторные системы, что противодействует эффектам эксайтотоксичности), подавлению процессов апоптоза и глиоза, а также уменьшению воспалительного ответа.

Обнадешивающие экспериментальные данные и хорошо изученная фармакокинетика прогестерона позволили провести клиническое испытание II фазы, которое подтвердило отсутствие серьезных нежелательных явлений при назначении прогестерона при ЧМТ. Исход у пациентов с ЧМТ умеренной тяжести в группе прогестерона был лучше, чем в группе контроля. Для подтверждения эффективности терапии организовано крупное многоцентровое исследование, которое проходит в настоящее время.

#### **Антагонисты брадикинина**

Рецепторы к брадикинину типа  $V_2$  могут играть важную роль в реализации воспалительного ответа на повреждение мозга, а их модуляция считается перспективной для уменьшения тяжести вторичного повреждения мозга, опосредованного воспалением. Специфическая блокада  $V_2$ -брадикининовых рецепторов может быть способом нейропротекции. Проведено исследование I фазы, в котором изучалось применение антагониста при тяжелой ЧМТ, а в настоящее время продолжается исследование II фазы у 500 пациентов с ЧМТ с акцентом на безопасность вмешательства.

#### **Ингибиторы синтеза оксида азота**

Оксид азота, вероятно, является ключевым фактором в механизмах вторичного повреждения мозга. Оксид азота способствует гибели нейронов в связи с эксайтоток-

сичностью, образованием пероксинитрита, прямым повреждением, угнетением синтеза ДНК, а также с торможением окисления в митохондриях и стимуляцией апоптоза.

Оксид азота синтезируется из L-аргинина ферментом NO-синтазой (NOS), имеющей 4 изоформы. Три из этих изоформ являются конституциональными (нейрональная, эндотелиальная и митохондриальная), а одна — индуцибельной (ее синтез индуцируется патологическими состояниями). Оксид азота начинает накапливаться в мозге сразу после повреждения, и этот процесс продолжается в течение дней и недель. Экспериментальные исследования выявили положительные эффекты ингибиторов NOS, особенно нейрональной и индуцибельной NOS, но в клинических исследованиях польза этого вмешательства еще не подтверждена. Сейчас исследуется новый мощный ингибитор NOS — структурный аналог тетрагидробиоптерина (естественного кофактора NOS).

### **Методологические проблемы исследований**

Большинство исследований, посвященных нейропротекторам при инсульте, ЧМТ и нейродегенеративных заболеваниях, обречены на неудачу в силу методологических проблем, начинающихся еще на доклиническом этапе. Вмешательства тестируются на здоровых молодых животных в искусственных и тщательно поддерживаемых условиях. Методы лечения не изучаются достаточно полно и адекватно до перехода к клиническому этапу, например, многими исследователями вмешательства не проводятся на различных моделях ЧМТ и инсульта. Экспериментальные животные отбираются по принципу генотипической и фенотипической однородности, в то время как у пациентов большое значение могут иметь генетические особенности, возраст и сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет). Несмотря

на сходство патофизиологических процессов, вызванных инсультом и ЧМТ, у различных видов имеются существенные различия в анатомии и физиологии сосудов и мозга в целом.

Возникает вопрос о том, насколько адекватно существующие модели ЧМТ отображают реальную клиническую ситуацию. Для изучения различных аспектов фокальной и диффузной ЧМТ у человека требуется, по-видимому, использовать ряд различных моделей, так как ни одна из моделей не позволяет воспроизвести весь спектр феноменов клинической картины ЧМТ. Экстраполяция результатов эксперимента на клинические ситуации проблематична.

В ранние исследования по ЧМТ пациенты включались только на основании оценки по шкале комы Глазго (ШКГ) при поступлении, без учета типа и механизма повреждения. Между тем условием для включения пациента в исследование эффективности какого-либо препарата, воздействующего на определенный патофизиологический механизм или процесс, должно быть наличие у данного пациента этого механизма или процесса. Иными словами, пациенты с диффузным аксональным повреждением и пациенты с субдуральной гематомой не должны быть участниками одного исследования даже при одинаковой оценке по ШКГ. Необходимо отбирать пациентов, у которых вероятна польза от изучаемого вмешательства.

Черепно-мозговые травмы легкой и умеренной степени тяжести могут рассматриваться как заболевание, отличающееся от тяжелой ЧМТ. Безуспешные клинические исследования, в которых подгруппа пациентов с ЧМТ умеренной тяжести не ответила на лечение, ставят вопрос о том, что, возможно, исследования должны быть сфокусированы преимущественно на больных с умеренными или даже легкими повреждениями головного мозга, состояние которых курабельно. Эти пациенты мало

представлены в исследованиях, хотя на них приходится большинство случаев ЧМТ.

Экспериментальные данные указывают на то, что большинство нейропротекторов эффективны только при применении в первые 2–4 ч после начала заболевания. Игнорирование терапевтического окна было одной из наиболее весомых причин для негативных результатов клинических исследований.

В отличие от исследований при инсульте экспериментальные и клинические исследования при ЧМТ предусматривали изучение каждого препарата по отдельности. Однако маловероятно, что найдется отдельное лекарство, которое окажется эффективным у всех пациентов с ЧМТ без учета их индивидуальных особенностей. В связи с этим серьезного внимания заслуживает комбинированная терапия, при которой препараты назначаются одновременно или последовательно. Ряд комбинаций нейропротекторов изучали на моделях инсульта, и перспективным представляется **сочетание антагонистов NMDA-рецепторов с:**

- агонистами ГАМК-рецепторов;
- антиоксидантами;
- цитиколином;
- ингибитором синтеза белка циклогексимидом;
- ингибиторами каспаз;
- факторами роста (основной фактор роста фибробластов);
- цитиколином и основным фактором роста фибробластов.

Фармакокинетика лекарственных средств при ЧМТ заметно отличается от таковой в нормальных физиологических условиях. В последних исследованиях III фазы применялись схемы введения препаратов, разработанные в ходе II фазы. Есть мнения о целесообразности более детального изучения фармакокинетики: кроме концентраций в плазме следует проводить мониторинг уровня вещества в ликворе и/или экстрацеллюлярной жидкости моз-

га. В этом процессе, по всей видимости, будет возрастать роль церебрального микроциркуляторного кровотока.

Первичной конечной точкой большинства исследований по лечению ЧМТ была оценка по ШКГ, согласно которой исходы у пациентов относили к благоприятным или неблагоприятным. Использование лишь одной шкалы и жесткое условие, что лишь увеличение частоты благоприятных исходов не менее 10% будет считаться положительным результатом, было причиной негативных результатов исследований. Во многих исследованиях, результаты которых были названы негативными, было выявлено позитивное влияние вмешательства на исход, не достигшее уровня статистической значимости.

В недавно опубликованном исследовании дексанабинола был использован новаторский статистический метод, позволяющий полнее учесть исходные различия между пациентами контрольной и основной группы. Этот метод, получивший название скользящей дихотомии, дает возможность корректировать влияние различного прогноза у пациентов каждой из групп на исход и таким образом повысить статистическую мощность исследования.

Похожий взвешенный подход использовался в недавнем исследовании магния сульфата, в котором использовалась композитная конечная точка, включавшая летальность, судорожные припадки, функциональный исход и результаты нейропсихологического тестирования. Такой подход является более чувствительным для выявления терапевтического эффекта, хотя практическую ценность использования такой композитной конечной точки еще предстоит подтвердить.

Помимо клинических параметров для оценки эффективности лечения могут использоваться суррогатные маркеры исхода: внутричерепное давление, соотношение лактат/пируват и другие биохимические показатели. Эти маркеры должны тесно

коррелировать с клиническими показателями оценки исхода, что пока не доказано даже для наиболее изученного параметра — внутричерепного давления.

Препятствием на пути к успеху во многих клинических исследованиях была недостаточная стандартизация лечебных мероприятий. Анализ многоцентровых исследований свидетельствует о неоднородности выборки пациентов и методов лечения, на что не было сделано необходимой поправки. С другой стороны, экстраполяция результатов, полученных в одноцентровом исследовании, на генеральную совокупность чревата ошибками ввиду различий в подходах и тактике. Соблюдение протоколов лечения, созданных на основе руководств по доказательной медицине, позволит уменьшить влияние гетерогенности на результаты многоцентровых исследований.

С учетом сходства многих патофизиологических каскадов при инсульте и ЧМТ логичной представляется общая для них стратегия нейропротекции, направленная на борьбу с эксайтотоксичностью, воспалением и апоптозом. Наилучшим подходом к нейропротекции будет применение препаратов, обладающих плеiotропным воздействием: подавлением эксайтотоксичности (воздействие на внесинаптические NMDA-рецепторы), ослаблением повреждающего действия и усилением позитивных эффектов воспаления, отсутствием отрицательного влияния на процессы нейропластичности, которые связаны со взаимодействием возбуждающих аминокислот и синаптических NMDA-рецепторов.

### **Применение цитиколина для нейропротекции**

С учетом того, что при ишемии мозга и ЧМТ активируется несколько каскадов реакций, вызывающих гибель клеток, эффективная нейропротекция требует сложной комбинации препаратов, действующих на различные звенья цепи патофизиологичес-

ких событий по мере эволюции повреждения мозга. Среди лекарственных средств, прошедших доказательные исследования эффективности, следует отметить **Цераксон**. Его действующее вещество **цитиколин** (цитидин-5'-дифосфохолин) является предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного структурного компонента нейрональных мембран.

### Эффекты цитиколина включают:

- активацию биосинтеза фосфатидилхолина;
- поддержание нормального уровня кардиолипина и сфингомиелина;
- прямое участие в синтезе ацетилхолина;
- стимуляцию синтеза глутатиона;
- ингибирование процессов перекисного окисления липидов (антиоксидантные свойства);
- восстановление активности  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы;
- угнетение активности фосфолипазы  $\text{A}_2$ ;
- торможение глутамат-индуцированного апоптоза;
- активацию энергетических процессов в нейронах;
- активацию цитохромоксидаз в митохондриях нейронов.

Цераксон — один из немногих нейропротекторов, отвечающих требованиям доказательной медицины, и с успехом применяется более 10 лет в странах Европы и в США. Цераксон создавался целенаправленно для защиты и восстановления нервной ткани при ее ишемии (нарушения мозгового кровообращения при инсультах, ЧМТ, дисциркуляторной энцефалопатии различного генеза) и вошел в стандарты лечения ишемического инсульта в ряде стран Европы.

Цитиколин оказывает дозозависимый эффект в виде уменьшения зоны пенумбры, оптимизирует метаболические и энергетические процессы и нейромедиаторный обмен, улучшает синаптическую передачу, тормозит каскад повреждения и образова-

ние свободных радикалов. Цераксон предназначен для применения на всех этапах лечения, включая острейший период травмы и инсульта, когда его клинические эффекты наиболее наглядны. Исследование по применению цитиколина в лечении ЧМТ (COBRIT) представляет собой двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое клиническое исследование III фазы с параллельными группами для оценки влияния цитиколина на функциональную активность и когнитивные функции у лиц с осложненной легкой ЧМТ, среднетяжелой и тяжелой ЧМТ. Соответствующие критериям включения пациенты были рандомизированы на 2 группы, одной из которых был назначен цитиколин (1000 мг 2 раза в сутки) в течение 90 дней, второй — плацебо (2 раза в сутки) с последующим наблюдением в течение 90 дней для оценки продолжительности эффекта после прекращения приема препарата. При рандомизации участники были стратифицированы с учетом центра и тяжести травмы. В зависимости от степени тяжести повреждения были выделены 3 стратификационные группы: пациенты с оценкой тяжести состояния от 3 до 5 баллов по ШКГ; от 6 до 8 баллов по ШКГ с оценкой двигательной активности  $\leq 5$  баллов;  $\geq 9$  баллов по ШКГ или 6–8 баллов по ШКГ с оценкой двигательной активности 6 баллов.

В исследование запланировано включить 1292 пациента в течение около 4 лет. Ожидаемое распределение на тяжелую, средней степени тяжести и легкую осложненную ЧМТ составляет 38, 16 и 46% соответственно. Первичные показатели оценки эффективности лечения — выполнение основного ряда тестов, проводимых на 90-е сутки после рандомизации и включающих определение ряда показателей для оценки функциональной активности и когнитивных функций, таких как: калифорнийский тест словесного изучения II (California Verbal Learning Test II); контролируемый тест артикуляционной словесной ассоциа-

ции (Controlled Oral Word Association Test); тест воспроизведения ряда чисел (Digit Span), расширенная шкала исходов Глазго (Extended Glasgow Outcome Scale); индекс скорости обработки информации (Processing Speed Index); тест Струпа, часть 1 и 2 (Stroop Test, part 1, 2); Trail Making Test, часть А и В (Reitan, 1992, 1993). Первичная оценка эффективности лечения в исследовании COBRIT состоит из 9 показателей, являющихся составляющими процедуры глобального тестирования на 90-е сутки (O'Brien, 1984; Pocock et al., 1987; Tang et al., 1993; Tilley et al., 1996). Каждый показатель будет разделяться на две части для указания благоприятного или неблагоприятного исхода. Вторичными показателями оценки эффективности лечения будут: частота восстановления когнитивных и функциональных способностей с использованием ряда тестов, проводимых на 30-е, 90-е и 180-е сутки со дня рандомизации; влияние цитиколина на выраженность ограничений жизнедеятельности, удовлетворенность жизнью и психологическое здоровье на 30-е, 90-е и 180-е сутки со дня рандомизации; различия в лечении, наблюдаемые на 90-е сутки со дня рандомизации по сравнению с данными на 3-й месяц после прекращения лечения (на 180-е сутки со дня рандомизации); выживаемость после ЧМТ; профиль безопасности цитиколина при ЧМТ.

Ранее M.V. Calatayud et al. (1991) при проведении исследования у 216 больных с ЧМТ тяжелой и средней степени выраженности подтвердили эффективность влияния цитиколина (1-е и 2-е сутки – внутривенные инфузии 1 г каждые 6 ч, 3-и и 4-е сутки – по 1 г каждые 8 ч; затем 200 мг 3 раза в сутки перорально до улучшения состояния) на общее состояние больных, уменьшение двигательных, когнитивных и психических расстройств. При экспериментальных исследованиях локальной ишемии на крысах (Hurtado O. et al., 2005) был подтвержден тот факт, что длительная терапия

цитиколином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов в пределах неповрежденной коры. Обобщение результатов по применению цитиколина при ЧМТ позволило разработать подбор оптимальной дозы с учетом тяжести больных (Saver J.L., 2008): при легкой степени – 500–1000 мг/сут внутривенно капельно в первые 3–5 дней с переходом на пероральный прием 600–900 мг/сут в течение 5–6 нед; при средней степени тяжести – 1500–2000 мг/сут внутривенно капельно 5–7 дней с переходом на пероральный прием 900–1200 мг/сут в течение 1,5–2 мес; при тяжелой ЧМТ – 2000 мг/сут внутривенно капельно 10–14 дней с момента травмы с последующим переходом на пероральный прием (в желудочный зонд) 1200–2000 мг/сут до 2–3 мес).

С учетом доказанной безопасности и эффективности препарата есть уверенность в том, что Цераксон может и должен войти в перечень средств, рекомендуемых для нейропротекции уже при первых симптомах церебрального поражения. Наличие пероральной и парентеральной форм делает удобным использование Цераксона у всех категорий амбулаторных и стационарных больных.

### Рекомендуемая литература

- Амчславский В.Г. Особенности мониторинга и интенсивной терапии критических состояний при острых церебральных поражениях // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109. № 7. С. 43–56.
- Амчславский В.Г., Генералов В.О., Амчславская Е.В. Нейропротективная терапия при травматическом повреждении головного мозга // Лечебное дело. 2010. № 4. С. 114–121.
- Бублик Л.А., Бублик Н.Л. Современные представления о травматической болезни спинного мозга и нейропротекция вторичного повреждения спинного мозга // Междунар. неврол. журн. 2007. № 6 (16). С. 25–31.

- Потанов А.А., Лухтерман Л.Б., Зельман В.Л. и др.* Доказательная нейротравматология. М.: Медиа Сфера, 2003. 517 с.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F.* Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // *Neurochem. Res.* 2005. V. 30. P. 15–23.
- Faden A.I.* A neuroprotection and traumatic brain injury // *Arch. Neurol.* 2001. V. 58. P. 1553–1555.
- Calatayud M.V., Calatayud P., Aso T.J.* Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // *J. Neurol. Sci.* 1991. V. 103. Suppl. P. S15–18.
- Zafonte R., Friederwald W.T., Lee S.V. et al.* The citicoline brain injury treatment (CORBIT) trial: design and methods // *J. Neurotrauma.* 2009. V. 26. № 12. P. 2207–2216.
- Leon-Carrion J., Domingues-Roldan J.M., Murillo-Cabesas F. et al.* The role of citicoline in neuropsychological training after traumatic brain injury // *Neurorehabilitation.* 2000. V. 14. P. 33–40.
- Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D.J. et al.* Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury // *Curr. Pharm. Des.* 2006. V. 12. P. 1645–1680.
- Merenda A., Bullock R.* Clinical treatments for mitochondrial dysfunctions after brain injury // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006. V. 12. P. 90–96.
- Narayan R.K., Michel M.E., Ansell B. et al.* Clinical trials in head injury // *J. Neurotrauma.* 2002. V. 19. P. 503–557.
- Samantaray S., Thakore N.P., Matzelle D.D. et al.* Neuroprotective drugs in traumatic CNS injury // *Open Drug Dis. J.* 2010. V. 2. P. 174–180.
- Saver J.L.* Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* 2008. V. 5. № 4. P. 167–177.
- Stoica B., Byrnes K., Faden A.I.* Multifunctional drug treatment in neurotrauma // *Neurotherapeutics.* 2009. V. 6. № 1. P. 14–27.
- Tanovic A., Alfaro V., Secades J.J.* Citicoline in the treatment of traumatic brain injury // *Drugs Today.* 2004. V. 40. Suppl. B. P. 1–18.

## Neuroprotection and Neuroplasticity in Trauma of Central Nervous System

A.A. Kabanov

Review is dedicated to neuroprotection and neuroplasticity in trauma of CNS. In cases of acute stroke the aim of neuroprotection is prevention of death of penumbra cells. The main aim of neuroprotection in neurotrauma is prevention and decrease of secondary damage of brain tissue, along with improvement of reparative processes. Trauma impairs brain activity as primary damage (biomechanical factors) and as secondary damage (activation of pathophysiological cascades). Neuroprotection should interrupt and suppress mechanisms of secondary brain damage.

*Key words:* neuroprotection, neuroplasticity, craniocerebral trauma, neuroreanimation, citicolin.

### Читайте журнал “Нервы” — журнал популярных образовательных программ в неврологии



Выпускается Издательским холдингом “Атмосфера” при научной поддержке НЦ неврологии РАМН и 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова (гл. ред. — проф. С.Н. Иллариошкин, зам. гл. ред. — проф. В.А. Парфенов). Издание предназначено для врачей, проводящих занятия в школах для пациентов с неврологическими и кардионеврологическими расстройствами, среднего медицинского персонала, членов общественных организаций пациентов и их родственников, слушателей школ по гипертонии, инсульту, а также для всех, кто интересуется новыми возможностями диагностики, лечения, профилактики и реабилитации в неврологии.