

СРЕДСТВА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

© Новиков В. Е., Кулагин К. Н.

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, 214019

Ключевые слова:

черепно-мозговая травма, фармакологическая коррекция, диуретики, глюкокортикоиды, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, ноотропы, антиоксиданты, антигипоксанта

Новиков В. Е., Кулагин К. Н. Средства фармакологической коррекции при черепно-мозговой травме // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2003. — Т. 2. — № 1. — С. 2–13.

В работе представлен обзор литературы за последние 7 лет по проблеме фармакологической коррекции в посттравматическом периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) с учетом основных звеньев патогенеза и основных патологических синдромов этого периода — отека-набухания головного мозга и внутричерепной гипертензии. Представлены данные о наиболее широко применяемых классах лекарственных средств, используемых для фармакологической коррекции посттравматическом периоде. Показаны положительные и отрицательные стороны применения препаратов. Особое внимание уделено основным фармакологическим эффектам, лежащим в основе церебропротекции при ЧМТ. Показана возможность использования ноотропных препаратов, антиоксидантов и антигипоксанта как эффективных церебропротекторов. Отдельный раздел посвящен возможностям фармакологической гипотермии и связи гипотермического и нейропротекторного эффектов. Библ. 81 назв.

Травматизм — явление, сопровождающее человечество на протяжении всей его истории. Вторжение в повседневную жизнь человека научно-технической революции, глобальная урбанизация, резкое увеличение скоростей средств передвижения привели к устойчивому росту распространенности травматических повреждений, достигающему уровня травматической эпидемии. В структуре травм наиболее драматичной является черепно-мозговая травма (ЧМТ). Летальность при тяжелой ЧМТ достигает до 80%, а среди выживших — до 75% пострадавших остаются с тяжелыми неврологическими дефектами, приводящими к социальной недостаточности и инвалидности более 100 000 человек ежегодно, причем 40–60% из них признаются инвалидами 2 и 1 групп. Социальное значение ЧМТ обусловлено также преимущественно мо-

лодым возрастом пострадавших, частой, нередко длительной временной утратой трудоспособности, значительным экономическим ущербом [5, 9, 12, 22, 27, 44]. Отсюда пристальное внимание ученых к данной проблеме, в частности, к фармакотерапии в посттравматическом периоде.

Сложность лечения ЧМТ обусловлена множественностью, динамичностью реактивных проявлений и их асинхронными взаимодействиями, что затрудняет патофизиологическую трактовку посттравматических расстройств [11]. Однако накопленные в последние годы знания по патофизиологии острой ЧМТ, особенно вторичного повреждения мозга, и совершенствование технологии интенсивного лечения в острый период ЧМТ позволили добиться снижения летальности при тяжелой ЧМТ в США и странах западной Европы до 30–40% [12].

Вместе с тем, несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние десятилетия, в лечении ЧМТ и ее последствий еще много сложных вопросов, решаемых порой эмпирически. К таким вопросам относится, например, фармакотерапия травматического отека-набухания головного мозга (ОНГМ) и внутричерепной гипертензии (ВЧГ).

Сложность фармакологической коррекции ВЧГ и ОНГМ обусловлена многообразием факторов, приводящих к повышению ликворного давления и развитию состояния отека: несоответствие ликворопродукции ликворооттоку, увеличение кровоснабжения мозга, нарушение тонуса мозговых сосудов и их проницаемости, изменение водно-солевого баланса и осмолярности крови и ликвора и др.

В посттравматический период применяют многие лекарственные средства разных фармакологических групп. Большинство из них предназначено для коррекции нейрометаболических изменений, сосудистого тонуса, водно-солевого и кислотно-основного баланса, а также для предупреждения развития травматического ОНГМ [24, 25, 27, 44].

Остановимся на характеристике некоторых групп лекарственных средств, традиционно применяемых в посттравматическом периоде.

Диуретики

Необходимо отметить, что больным с тяжелой ЧМТ не следует резко ограничивать количество вводимой жидкости, особенно при назначении диуретиков, так как резкое ограничение жидкости может спровоцировать обезвоживание, нестабиль-

ность системного артериального давления с развитием вторичных ишемических изменений, нарушение гомеостаза и развитие гиперосмолярной комы. Кроме того, ограничение жидкости может никак положительно не отразиться на поврежденных мозговых клетках [15, 24]. Высокая осмолярность (более 340 мосмоль/л) является относительным противопоказанием к применению осмодиуретиков в связи с опасностью нарастания осмотических нарушений и связанных с этим метаболических расстройств и нарушением функции канальцев почек [12].

Осмодиуретики

При проведении терапии осмодиуретиками необходимо учитывать следующие факты [24]:

1. Имеется прямая зависимость снижения ликворного давления от осмотической силы препарата.
2. Необходимо знать продолжительность действия используемого препарата.
3. Осмодиуретики обладают феноменом «отдачи» — вторичного повышения ликворного давления. Это нежелательное действие осмотических средств зависит от постепенного проникновения препарата из крови в ткань мозга и возникновения обратного тока жидкости из сосудов в мозг.
4. Быстрое уменьшение объема мозга под влиянием осмодиуретиков может привести к возобновлению или усилению экстра- и интрацеребрального кровотечения.
5. При тяжелом повреждении мозга осмодиуретики практически не улучшают состояния больных, так как отек уменьшается только в здоровых областях мозга, где ГЭБ не нарушен.
6. Применение осмодиуретиков требует обязательной коррекции уменьшающегося объема циркулирующей крови (ОЦК) и электролитного баланса.
7. Применение осмодиуретиков требует катеризации мочевого пузыря.
8. Увеличение осмолярности, вызываемое осмотическими диуретиками, усиливает проницаемость ГЭБ.

При быстром введении осмодиуретиков развивается гемодюция, увеличивается ОЦК, что теоретически может повысить ВЧД. Высокая осмолярность (более 340 мосмоль/л) является относительным противопоказанием к применению осмодиуретиков в связи с опасностью нарастания осмотических нарушений, связанных с этим метаболических расстройств и нарушением функции канальцев почек [12].

Маннит (маннитол) — наиболее часто используемый осмотический диуретик, считается препаратом выбора для снижения ВЧД у пациентов с ЧМТ. При внутривенном введении вызывает быстрое, значительное и длительное снижение ликворного давления. Маннитол устанавливает осмотический градиент между тканевой жидкостью, ликвором и кровью, способствуя перемещению жидкости из интерстиции и клеток мозга в кровеносное русло.

Увеличение осмолярности плазмы на 10 мосмоль/л удаляет примерно 100 мл отечной жидкости из ткани мозга. Среди осмотических диуретиков маннитол обладает наиболее значительным дегидратирующим эффектом, он усиливает мозговое кровообращение, увеличивает потребление мозгом кислорода, что требует совместного введения антигипоксантов [12, 24, 41, 44].

До настоящего времени назначение маннитола при артериальной гипотензии считается относительно не показанным, хотя в ряде работ имеются сведения о возможности применения маннитола в начальной фазе интенсивной терапии пациентов с гиповолемией при замещении дефицита ОЦК белками и кристаллоидами [12]. Маннитол дает феномен «отдачи», который может быть предотвращен повторным введением или применением салуретика по окончании действия препарата. При тяжелых нарушениях функции почек и печени, выраженной сердечной недостаточности применение маннитола и других осмодиуретиков ограничено или даже не показано [24].

Эффективная доза маннитола находится в диапазоне от 0,25 до 2 г/кг внутривенно, причем имеются сведения, что болюсное введение более предпочтительно, чем продолжительная инфузия [48, 52, 63].

На модели криогенной ЧМТ установлена способность маннитола в дозе 3 г/кг значительно уменьшать отек головного мозга при назначении непосредственно после травмы по сравнению с назначением через 23 часа после повреждения [69]. То, что маннитол значительно уменьшает отек головного мозга на ранних этапах посттравматического периода было обнаружено и другими авторами [46]. На основании этих данных была предпринята попытка в рандомизированном исследовании оценить эффективность назначения маннитола на догоспитальном этапе. К сожалению, авторам не удалось получить достаточно данных, позволяющих с уверенностью говорить о способности препарата достоверно снижать смертность у пострадавших с ТЧМТ. Однако они установили, что маннитол при назначении на догоспитальном этапе способен более значительно снижать смертность среди пострадавших с ТЧМТ, чем пентобарбитал [72].

Кроме маннитола из осмотических диуретиков могут быть использованы мочевины, глицерин (вводится внутривенно, через рот или через зонд). Оба препарата оказывают быстрое (максимальный эффект наступает через 1 час) и продолжительное (мочевина — до 10 часов, глицерин — до 5 часов) действие, причем мочевина увеличивает кровообращение в мозге, однако более выраженный феномен «отдачи», по сравнению с маннитолом, потенциальная токсичность, невозможность использования у пациентов с нарушением функции печени и почек, сердечной недостаточности ограничивают ее использование [24, 27, 44].

Салуретики

Принято считать, что препараты этой группы при ЧМТ обладают двойным терапевтическим эффектом: снижают продукцию ликвора и увеличивают диурез. Однако было установлено, что даже большие дозы салуретиков (лазикс до 120 мг) вызывают непродолжительное и слабовыраженное понижение ликворного и внутримозгового давления. При совместном применении с осмодиуретиками они могут вызывать гиповолемию и почечную недостаточность. Они не могут заменить осмодиуретики при лечении внутричерепной гипертензии. Применение умеренных доз салуретиков показано лишь для уменьшения образования спинномозговой жидкости и в основном при почечной недостаточности, отеке легких и застойной сердечной недостаточности [12, 24].

Гипертонические растворы

В отношении применения при ЧМТ гипертонических растворов в настоящее время имеются две противоположные точки зрения. Одни авторы считают их применение нецелесообразным, так как они обладают слабым дегидратирующим эффектом (снижение ликворного давления составляет около 30% от исходного уровня), кроме того, они обладают выраженным феноменом «отдачи» (через 2–3 часа ликворное давление превосходит первоначальное значение более чем вдвое) [24].

Другие авторы приводят данные, согласно которым повторное введение гипертонического раствора (7,5% NaCl 2 мл/кг) является эффективной мерой для снижения внутричерепного давления (ВЧД), которое рефрактерно к стандартным терапевтическим подходам. При этом снижение ВЧД сопровождалось увеличением церебрального перфузионного давления. Однако авторы до конца не уверены, подходит ли такая схема терапии как первичная мера для снижения ВЧД [58]. В другом исследовании было показано, что у пациентов, которые получали 250 мл 7,5% NaCl вместо изотонического раствора, наблюдались значительные клинические улучшения [63]. А. М. Mirski и соавт. [66] на модели холодовой ЧМТ обнаружили большую эффективность гипертонического раствора по сравнению с маннитолом в отношении снижения ВЧД, при этом содержание воды в ткани головного мозга было одинаковым. Имеются данные о том, что гипертонические солевые растворы могут использоваться у пациентов с ВЧГ, резистентной к стандартным терапевтическим подходам, а также как средства, позволяющие расширить терапевтическое окно для применения других фармакологических средств [77].

Необходимо учитывать и тот факт, что снижение осмолярности крови может привести к отеку неповрежденной части мозга, поэтому гипертонические растворы NaCl могут быть эффективным средством восстановления осмолярности крови. Кроме того, они улучшают оксигенацию мозга и мозговой кровотоки в результате снижения цереброваскулярной резистентности. У пациентов с ЧМТ и особен-

но с геморрагическим инсультом они способны обеспечивать церебральное перфузионное давление > 80 мм рт. ст. Однако длительное использование гипертонических растворов может способствовать развитию побочных эффектов и нейтрализовать начальные положительные результаты [51].

В качестве дегидратирующих средств могут быть использованы и гипертонические растворы глюкозы. Однако при их применении необходимо учитывать тот факт, что введение концентрированных растворов глюкозы может сопровождаться накоплением молочной кислоты в ткани мозга и усиливать его отек.

Кортикостероиды

В отношении использования кортикостероидов при ЧМТ данные литературы противоречивы. Хотя экспериментально была показана способность кортикостероидов (КС) снижать продукцию ликвора и оказывать противоотечный эффект при ЧМТ, в настоящее время не рекомендуется использовать КС при лечении в остром периоде тяжелой ЧМТ, поскольку они не улучшают исход, не снижают внутричерепное давление, на фоне их применения достоверно увеличивается частота нозокомиальной инфекции, трофических, инфекционных нарушений и эрозивно-язвенных поражений ЖКТ [12, 49, 63, 73]. Кроме того, при лечении КС возможно возникновение или усиление внутричерепных кровотечений, развитие водно-солевого дисбаланса в тканях с усугублением дисгидрии мозга. Отрицательными сторонами терапии КС также является замедленное терапевтическое действие (от 10 до 24 часов после введения), повышение АД и содержание сахара в крови, угнетение функции надпочечников, множество относительных противопоказаний. Длительный прием малых доз КС у детей может привести к повышению ВЧД [27].

Однако в литературе еще встречаются рекомендации по использованию больших доз КС в качестве противоотечных средств (гидрокортизон — до 1500 мг в сут, преднизолон — до 240 мг в сут, дексаметазон — до 40 мг в сут) с предпочтением дексаметазона, поскольку он не дает таких побочных эффектов, как задержка солей и воды в организме [24].

Л. О. Бадалян с соавт. была проведена фармакологическая коррекция нарушенной проницаемости гематоэнцефалического барьера с помощью дексаметазона, так как препарат имеет мембранотропный компонент. Была обнаружена способность препарата уменьшать явления отека и полнокровия сосудов мозга (морфологически), снижать уровень нейроспецифических белков (НСБ) в крови и спинномозговой жидкости (на всем протяжении лечения авторы не обнаружили аутоантител к НСБ в сыворотки крови и спинномозговой жидкости), а также было отмечено снижение длительности коматозного состояния и благоприятный исход у всех больных. На основании полученных данных авторы рекомендуют препарат в качестве компо-

нента комплексной терапии критических состояний; сопровождающихся аутоиммунным процессом в ткани мозга (имеет место при ЧМТ) [3].

В эксперименте на модели холодовой ЧМТ также была показана способность высоких доз дексаметазона уменьшать содержание воды в травмированном полушарии и препятствовать развитию ОНГМ [59]. Высокие дозы КС (метилпреднизолон) обладают и значительным антиоксидантным эффектом. Установлено, что инактивация Na^+/K^+ - и Mg^{2+} -АТФаз тесно коррелирует с активацией липидной перекисидации и повреждением ультраструктурных компонентов в ранней фазе посттравматического периода. КС показали способность влиять на активность данных АТФаз и снижать содержание малонового диальдегида [61].

В свете изложенного становится понятным существование двух противоположных точек зрения на использование КС в лечении ЧМТ. Согласно первой, препараты КС могут быть использованы в остром периоде в высоких дозах и коротким курсом. Согласно второй — необходим полный отказ от использования КС в остром периоде ЧМТ из-за отсутствия лечебного эффекта и наличия выраженных побочных эффектов. Последняя точка зрения основывается на результатах многоцентровых рандомизированных исследований по оценке эффективности КС у пациентов с ЧМТ.

Барбитураты

Долгие годы в лечении ЧМТ широко использовались барбитураты. В настоящее время на основании многочисленных клинических исследований сложилось твердое представление, что барбитураты могут быть использованы только у гемодинамически стабильных пациентов с внутричерепной гипертензией, рефрактерной к любым другим методам медикаментозного воздействия. Известно, что у 10–15% пациентов с ТЧМТ развивается ВЧД, рефрактерная к применяемым стандартным методам лечения (релаксация, осмотерапия, гипотермия, гипервентиляция), приводя к 84–100% летальности [12, 52, 49, 76]. В таких случаях могут быть применены барбитураты в больших дозах. Однако хорошо известный риск этой терапии, например, дозозависимое уменьшение системного АД и сердечного выброса, что может привести к снижению церебрального перфузионного давления, делает ее приемлемой только по специальным показаниям при тщательном контроле за пациентом (кардиомониторинг, инотропная поддержка) [52].

Барбитураты проявляют свой нейропротективный эффект и снижают ВЧД благодаря следующим механизмам: снижение скорости метаболических процессов (главная точка приложения фармакологической защиты мозга), изменение тонуса церебральных сосудов (эксперименты на нечеловекообразных приматах показали, что эффект барбитуратов при фокальной церебральной ишемии может до некоторой степени объясняться вызываемой ими вазоконстрикцией в здоровых участках мозга,

приводя тем самым к шунтированию крови через поврежденные области), ингибирование образования свободных радикалов, снижение кальциевого потока, потенцирование ГАБА-ергической активности, уменьшение отека мозга, ингибирование поступления глюкозы через ГЭБ.

Наиболее интригующими потенциально протективными эффектами барбитуратов являются недавно доказанные эффекты — влиять на транспорт глюкозы в клетки и блокировать Na^+ -каналы, по видимому, через тот же механизм, которым барбитураты снижают скорость метаболических процессов [12, 14]. Однако J. F. Stover и соавт. не обнаружили способности барбитуратов (тиопентала) влиять на уровень глутамата в цереброспинальной жидкости. Хотя введение тиопентала вначале и вызывало снижение его уровня у всех пациентов, однако в дальнейшем у части пациентов (5 из 11) его уровень снова повышался, что может быть связано с продолжающимся анаэробным метаболизмом, на что указывали также повышенные цифры гипоксантина и лактата. Величина ВЧД также была значительно повышена [76].

Из всех барбитуратов в плане снижения ВЧД наиболее изучен пентобарбитал и тиопентал. Все барбитураты снижают мозговой метаболизм, тем не менее в литературе очень мало сведений о сравнительной эффективности рекомендуемых препаратов. Имеются отдельные сведения о сравнительной эффективности ряда препаратов и технических способов снижения скорости мозгового метаболизма. Так, равная степень снижения может быть достигнута гипотермией, пентобарбиталом или изофлураном, однако гипотермия замедляет скорость мозгового метаболизма в условиях ишемии в большей степени, чем пентобарбитал и изофлуран. I. Nara и соавт. при продолжительном мониторинге бифронтальной сатурации кислорода обнаружили способность пентобарбитала вызывать ишемию на стороне поражения у пациентов с ЧМТ в отличие от гипотермии и осмотерапии, а также дозозависимый характер снижения ВЧД и увеличения церебрального перфузионного давления у пентобарбитала [68].

В ретроспективном анализе 228 случаев ЧМТ в 1988–1995 гг., выполненном A. Thomas и соавт. [78], было показано, что введение тиопентала является необходимой мерой при труднокорректируемом повышении ВЧД и его использование не приводит к увеличению числа легочных и других инфекций. Хотя анализ собственных результатов (1980–1988 гг.) показал отсутствие улучшения исходов при внесении изменений в протокол лечения.

Блокаторы кальциевых каналов

Из этой группы препаратов у больных с ЧМТ рекомендуется использовать нимодипин, так как недавними исследованиями была показана его эффективность при данной патологии, особенно у больных в возрасте моложе 40 лет с симптомами травматического субарахноидального кровотечения.

ния (ТСАК). Опыт применения нимодипина (нимотоп) у больных с ТЧМТ был суммирован на Международном конгрессе нейротравматологов, прошедшем в Италии в 1996 г. Эффективность препарата при данной нозологии обусловлена следующими механизмами: церебропротективным, антиоксидантным, вазодилаторным (воздействуя на сосуды мелкого и среднего калибра он увеличивает перфузию в большей степени в пораженных участках мозга). Кроме того, в эксперименте обнаружена способность нимодипина достоверно снижать повышенное содержание эндотелина как в крови, так и в ткани головного мозга после ЧМТ [74].

Нимодипин наиболее эффективен при спазме сосудов головного мозга на фоне ТСАК, что обосновывает его применение при этой форме патологии. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние в 27–40% случаев приводит к значительному церебральному ангиоспазму и ишемии мозга, что ухудшает клинический исход. Нимодипин достоверно снижает риск развития ишемии при ангиоспазме. В проспективных, рандомизированных плацебоконтролируемых клинических испытаниях препарат значительно улучшал исход через 6 мес по сравнению с плацебо при ТСАК у пострадавших молодого (< 40 лет) возраста. Улучшение исходов через 3 месяца после ТСАК при применении нимодипина показано и в других работах [45].

Нимодипин вводят внутривенно по 0,5–1 мг/ч, при хорошей переносимости дозу увеличивают до 2 мг/ч или перорально (через зонд) по 60 мг каждые 4 ч. Средняя продолжительность лечения 10–14 дней с последующим возможным переключением на применение таблетированной формы препарата (максимальная доза до 360 мг/сут) внутрь до 21 дня после ЧМТ. Кроме того, препарат может быть рекомендован в комплексной терапии отека-набухания головного мозга и при других состояниях, сопровождающихся нарушением процессов ПОЛ [1, 2, 12]. Хотя в эксперименте у нимодипина не обнаружена способность ингибировать снижение в ткани головного мозга активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, в то время как сульфат магния обладал такой способностью [80].

Не смотря на то, что нимодипин показал положительные результаты в группе больных с ТСАК, высокое число неблагоприятных реакций при его применении может означать, что данный препарат может быть вредным для некоторых пациентов [65].

В комплексной терапии ЧМТ возможно применение другого блокатора Ca^{2+} -каналов верапамила (финоптина). Положительное действие препарата объясняется уменьшением кальций-зависимого расщепления АТФ, ограничением интенсивности ПОЛ, уменьшением гликогенолиза и анаэробного гликолиза в нейронах [8].

Никардипин — блокатор кальциевых каналов со свойствами церебрального сосудистого релаксанта и протективным эффектом таким же, как у нимодипина в эксперименте, применим для внутри-

венного введения и прошел тестирование в ряде клиник у больных с субарахноидальным кровоизлиянием. Результаты измерения мозгового кровотока на фоне терапии препаратом показали улучшение с сопутствующим уменьшением вазоспазма, но без улучшения исходов при времени наблюдения 3 мес, по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию [14]. На акцелерационно-децелерационной модели ЧМТ показан выраженный нейропротективный эффект зиконотида (SNX-111), блокатора кальциевых каналов N-типа, в отношении двигательных и когнитивных нарушений [47].

Наркотические анальгетики и общие анестетики

В остром периоде ЧМТ используются препараты наркотических анальгетиков и общих анестетиков. Следует отметить, что многие препараты анальгетиков и анестетиков существенно изменяют церебральный кровоток, оказывая воздействие на его регуляцию. При этом может возникнуть ситуация, когда проводимая анальгезия или анестезия будут усугублять ВЧГ и вызывать гипоперфузию мозга.

Известно, что наркотические анальгетики помогают снизить ВЧД, уменьшить метаболические запросы нейронов головного мозга, уменьшают беспокойство и боль. Обычно в них возникает потребность на ранних этапах лечения ЧМТ, хотя они могут быть использованы и в дальнейшем у стабильных пациентов и мониторинге ВЧД. При этом предпочтение лучше отдавать короткодействующим препаратам, таким как фентанил и суфентанил [41, 63].

Показана нецелесообразность использования при ЧМТ кетамин у пациентов с исходно выраженной ВЧГ, поскольку его введение может привести к опасному повышению ВЧД и существенному нарушению церебральной перфузии. При этом сочетанное введение бензодиазепамина (реланиума) и фентанила позволяет в значительной степени уменьшить реакцию мозгового кровотока на кетамин, хотя и не предотвращает ее полностью.

При введении пропофола (дипривана) происходит снижение мозгового кровотока без нарушения церебральной реактивности (мозговой кровоток снижается за счет вазоконстрикции в ответ на снижение метаболизма мозга). Полученные данные свидетельствуют о том, что пропофол является препаратом выбора при проведении операции у больных с ограниченными резервами церебральной гемодинамики и высоким риском ишемии головного мозга, т.е. у пациентов с ТЧМТ [41]. Пропофол в комбинации с наркотическим анальгетиком позволяет блокировать подъем ВЧД в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи.

Не рекомендуется использовать струйное введение пропофола для устранения интраоперационной ВЧГ, поскольку снижение ВЧД при этом не имеет клинического значения, а также использовать комбинацию пропофола с фентанилом для

предупреждения подъема ВЧД на ларингоскопию и интубацию трахеи, поскольку данная комбинация вызывает снижение церебрального перфузионного давления, что увеличивает вероятность ишемии мозга у больных группы риска [42].

С данной целью, очевидно, не следует использовать и мидазолам, поскольку данный препарат вызывает дозозависимое усиление гипотензии, что также может вызвать ишемию мозга вследствие изменения ауторегуляции мозговых сосудов в ответ на снижение АД [50].

В эксперименте обнаружена способность изофлурана улучшать отдаленные неврологические последствия после ЧМТ [75]. Нейропротективный эффект изофлурана может быть связан с увеличением церебрального кровотока и/или уменьшением эксайтотоксичности, а не за счет снижения ВЧД или уменьшения содержания воды в ткани мозга.

Нейропротекторы и фармакологическая гипотермия

Открытие способности гипотермии снижать скорость метаболических процессов и тем самым оказывать нейропротективный эффект побудило к поиску препаратов, действующих синергически с умеренной гипотермией [14].

Лихорадка значительно увеличивает церебральные метаболические потребности (до 10% на каждый градус выше 37°C), истощая метаболические резервы поврежденного, но еще жизнеспособного мозгового вещества, увеличивая внутричерепное давление, и должна быть предотвращена. Температура тела при тяжелой ЧМТ не должна превышать 37,5°C. Согласно клиническим и экспериментальным данным, гипотермия вызывает снижение ВЧД, причем это обусловлено не только снижением мозгового кровотока, но и стабилизирующим влиянием на клеточные мембраны, уменьшает продукцию ликвора. Снижение мозгового кровотока при гипотермии идет параллельно снижению метаболизма. Редукция скорости потребления кислорода при снижении температуры с 37 до 27°C составляет от 50 до 80%. Гипотермия оказывает комплексное воздействие на биохимические процессы в нервной системе, конечным результатом которого являются антигипоксический и антиишемический эффекты. Под воздействием холода уменьшается выброс глутамата, аспарагината, глицина и допамина, снижается проникновение ионов кальция в клетки и его высвобождение из внутриклеточных депо, подавляется метаболизм арахидоновой кислоты, синтез свободных радикалов и продуктов ПОЛ, уменьшается кислотность ликвора и продукция лактата. Гипотермия способствует также стабилизации клеточных мембран и восстановлению функции ГЭБ [12, 14, 38].

Имеются сведения о связи гипотермического и нейропротекторного эффектов в механизме действия новой группы противоишемических средств — нейропротекторов, в том числе ГАМКергических веществ. Однако подтверждений пока немного.

Показано участие гипотермии в нейропротекторном эффекте тиагибида, баклофена, прогабида, вальпроата [16, 18].

В экспериментальных работах В. И. Кулинского с соавт. [16–19] показано, что гипотермическое действие агонистов ГАМКА-рецепторов — мусцимола и габоксадола, ГАМКВ-рецепторов — баклофена, ингибитора ГАМК-аминотрансферазы — вальпроата и других ГАМКергических веществ вносит значительный вклад в механизмы нейропротективного эффекта этих препаратов при ишемии головного мозга. По мнению авторов, это доказывается: 1) закономерностью и выраженностью снижения температуры не только тела, но и самого головного мозга; 2) высокосвязанной и довольно тесной корреляцией гипотермического и нейропротекторного эффектов; 3) снижением нейропротекторного эффекта при прямом предупреждении развития выраженной гипотермии в результате применения термонеutralных условий или согревания головы.

Однако, хотя защитное действие гипотермии многофакторно, все же гипотермия не единственный механизм, а лишь компонент в нейропротекторном эффекте ГАМКергических веществ. Возможно суммирование нейропротекторных эффектов ГАМКА- и ГАМКВ-агонистов при полном отсутствии суммирования гипотермического действия.

Церебропротекторными свойствами также обладают агонисты других типов рецепторов, в частности, аденозиновых — аденозин и его производные и α_2 -адренорецепторов — гуанобенз, клонидин, допегит. Они также как и ГАМКергические вещества способны снижать температуру. Их нейропротективный эффект не является результатом улучшения общего мозгового кровотока. Агонисты рецепторов сами защищают головной мозг. Замедление под влиянием рецепторных нейропротекторов развития необратимых поражений может увеличить терапевтическое окно для применения других лекарственных средств [16, 19, 28].

К сожалению, сведения, касающиеся оценки гипотермического действия и нейропротекторных эффектов данных веществ при ЧМТ, ограничены. Имеющиеся работы выполнены в основном на различных моделях ишемии головного мозга.

Ноотропные препараты

В последние годы в лечении ЧМТ все чаще используют ноотропы, отмечая их высокую эффективность в процессе нормализации энергетического обмена, повышения толерантности мозга к различным повреждающим воздействиям. Ноотропы представляют собой перспективный класс веществ, которые находят широкое применение в различных областях медицины. Их с успехом применяют при различных нарушениях функций мозга, так как они обладают способностью активизировать пластические процессы в ЦНС, положительно влияют на метаболические процессы в нервной ткани [13, 25, 40].

Экспериментальные и клинические исследования позволили выявить следующие основные механизмы действия этих препаратов [29]:

- ускорение проникновения глюкозы через ГЭБ и повышение ее усвояемости клетками различных отделов мозга, особенно коры, полосатого тела, гипоталамуса и мозжечка;
- улучшение обмена нуклеиновых кислот в нервных клетках;
- усиление церебральной холинергической проводимости;
- увеличение синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах (стабилизация клеточных мембран, нормализация жидкостных свойств мембран);
- ингибирование лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов (защита клеточных мембран);
- улучшение интегративной деятельности мозга.

Ноотропы оказывают влияние и на основные нейромедиаторные синаптические системы — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, ГАМК- и глутаматергическую, причем в том аспекте, в котором эти системы имеют отношение к памяти [6].

В ряде работ изучена эффективность ноотропов в различные сроки посттравматического периода. Показана способность пирацетама в высоких дозах (24–30 г/сут) улучшать результаты лечения больных с ЧМТ. Назначение пиритинола в остром периоде (во время которого пациенты, как правило, находятся в коматозном состоянии) позволяло сократить продолжительность комы, восстановить интеллектуальные функции, нормализовать ЭЭГ, ликвидировать неврологические симптомы. Имеются данные о положительном действии при ЧМТ пикамилаона [27, 29, 44].

Из данной группы препаратов представляет интерес нооглютил (реализует действие через глутаматергическую систему), который оказывает выраженное ноотропное действие и значительно превосходит по активности и широте эффектов традиционные препараты. В экспериментальных работах показана его способность значительно уменьшать проявления метаболических нарушений в мозге и в компонентах крови в острый и отдаленный периоды ЧМТ как у взрослых, так и неполовозрелых крыс (повышается функциональная активность митохондрий, Mg^{2+} , Na^+ , K^+ -АТФаз, нормализуется водный баланс). Кроме того, нооглютил оказывает выраженное церебропротекторное действие при ишемии мозга, улучшает локальный мозговой кровоток, устраняет явления межполушарной асимметрии кровообращения мозга, улучшает состояние микроциркуляторного русла коры головного мозга при ишемии, а также ограничивает скорость развития и выраженность ОНГМ. Нооглютил улучшает снабжение мозговой ткани кислородом, что происходит за счет ослабления сродства гемоглобина к кислороду, и предотвращает активацию процессов ПОЛ при транзиторной ишемии [6, 13, 26].

Препараты с ноотропным действием в комбинации с адаптогенами и антигипоксантами рекомендуются для повышения резистентности и ранней активации адаптивных механизмов, поскольку их действие способствует восстановлению межклеточных связей и высококодифференцированных особенностей тканей, метаболического и информационного обмена, селективных функций клеточных барьеров и т. д. [43]. Ноотропы рекомендуются добавлять в терапию психических расстройств в остром периоде ТЧМТ, например астенического синдрома [9]. Однако Б. Р. Фазулин с соавт. [39] не выявили способности ноотропов (пирацетама) влиять на течение ТЧМТ у детей. По мнению авторов, применение средств, польза которых в остром периоде ТЧМТ у детей не доказана, не только не эффективно, но может быть опасным, так как отвлекает внимание врача, фиксируя его на второстепенных деталях процесса лечения.

Таким образом, несмотря на способность ноотропов повышать толерантность мозга к различным повреждающим воздействиям, в настоящее время нет доказательств их эффективности в остром периоде ЧМТ, в связи с чем эти препараты не входят в стандарт лечения в остром периоде, но могут применяться в подостром и реабилитационном периодах при выходе больных из коматозного состояния [12].

Антиоксиданты

Антиоксиданты считаются перспективными средствами терапии при острых травмах ЦНС. Эти положения основаны на мнении, что свободные радикалы, которые появляются в результате повреждающего воздействия, чрезмерно перегружают системы эндогенных антиоксидантов, к которым относятся супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион, аскорбиновая кислота, α -токоферол и др. Экспериментальные данные свидетельствуют, что свободные радикалы играют большую роль в развитии тканевого поражения. Их действие реализуется через разнообразные механизмы, в числе которых ПОЛ клеточных мембран, микрососудистое поражение, формирование отека, субарахноидальные кровотечения и др. [23, 44]. Поскольку механизм, предупреждающий и устраняющий последствия повреждений, наносимых свободнорадикальным окислением, а именно эндогенная антиоксидантная система, в том числе антиоксиданты, присутствующие в клетке в малых концентрациях, не справляется с патологическим процессом, требуется поступление антиоксидантов извне [7].

В настоящее время поиск и разработка средств антиоксидантной фармакотерапии ведется в двух направлениях. Первое базируется на изыскании эффективных препаратов среди природных антиоксидантов и получении их более совершенных производных и аналогов [53, 60, 62]. Например, разработано и изучено в эксперименте новое производное витамина Е (TMG), которое в дозе 40 мг/кг значительно уменьшало отек головного моз-

га, вызванный криогенным повреждением. Однако это вещество обладает коротким периодом полужизни, равным 5 минутам, что ограничивает его практическую значимость [60]. Высокой антиоксидантной активностью обладает и сам α -токоферол. Показана его способность уменьшать содержание малонового диальдегида и продуктов липидной перекисидации в ткани мозга как при легкой, так и при тяжелой ЧМТ, тем самым оказывая протективный эффект [62].

Другое направление заключается в создании синтетических антиоксидантов и изучении антиоксидантных свойств препаратов из других фармакологических групп. Так, в ряде исследований продемонстрирована способность магния сульфата уменьшать двигательные и когнитивные нарушения, вызванные ЧМТ. В эксперименте препарат показал способность уменьшать содержание лактата и малонового диальдегида, а также препятствовать снижению активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в травмированном полушарии. Наличие гематомы может способствовать снижению концентрации магния в ткани мозга даже после болюсного введения препарата, что, очевидно, необходимо учитывать при его назначении у пациентов с ЧМТ [57, 80, 81].

Определенный успех может иметь комбинированное применение препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Так, R. Raicevic и соавт. [70] доказали эффективность совместного применения антиоксидантов (витамины С и Е) и нимодипина в остром периоде закрытой ЧМТ. Применение такой комбинации в течении 10 дней после закрытой ЧМТ приводило к статистически значимому улучшению, что проявлялось в уменьшении расстройств сознания, неврологического и функционального дефицита.

В настоящее время экспериментально установлено, что наряду с активными радикалами кислорода в ткани головного мозга при ЧМТ повышается уровень фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), пик продукции которого приходится на 4 часа после травмы. Установлено, что непосредственное введение данного фактора в ткань мозга вызывает повреждение ГЭБ. V. Trembovler и соавт. [79] на модели закрытой ЧМТ подтвердили гипотезу, что *in vivo* антиоксиданты способны нейтрализовать токсические эффекты ФНО- α , вероятно, препятствуя активации транскрипционного фактора NF-карра В. В качестве антиоксиданта авторы использовали «Темпол», синтетическое соединение из семейства нитроксидов.

T. Mori и соавт. в эксперименте обнаружили высокую терапевтическую активность «уборщика» супероксидного радикала OPC-14117 в отношении предотвращения вторичного повреждения нервных клеток, вызванного ЧМТ. При назначении непосредственно после травмы, данное соединение способствовало уменьшению отека головного мозга, поведенческих и гистологических нарушений (некротических полостей в коре и гибели нейронов в области гиппокампа) [64, 67]. Показано, что 21-

аминостероиды (лазароиды) являются ингибиторами ПОЛ и проявляют свойства «уборщиков» свободных радикалов. Первым препаратом из группы лазароидов является тирилазада мезилат (фридокс), обладающий многокомпонентным цитопротективным действием на головной мозг. Он лишен глюкокортикоидной, минералокортикоидной и другой гормональной активности. Цитопротективный эффект развивается после его встраивания в липидный бислой клеточной мембраны и включает: «уборку» реактивных радикалов кислорода, стабилизацию клеточных мембран путем уменьшения текучести, сохранение содержания витамина Е в мембране, повышение вязкости, сохранение Ca^{++} гомеостаза, уменьшение липидной перекисидации, вызванной высвобождением арахидоновой кислоты, уменьшение образования или «уборку» гидроксильных радикалов. Он улучшает неврологические исходы после травмы ЦНС, субарахноидального кровоизлияния и ишемии. Его эффективность связана со снижением церебрального вазоспазма и проницаемости ГЭБ, уменьшением отека, ишемического нейронального некроза и инфаркта. Предварительные данные клинических исследований показали значительное уменьшение смертности и увеличение числа благоприятных исходов при использовании тирилазада (фридокса). В настоящее время терапевтический потенциал препарата широко исследуется при различных заболеваниях ЦНС [54, 71].

Представляет интерес недавно описанная группа соединений — пирролопиримидины, обладающая антиоксидантной активностью. Эти соединения отличаются высокой биодоступностью и эффективностью в отношении защиты культуры нейронов от железоиндуцированного ПОЛ. Соединения этой группы U-101033E и U-104067F продемонстрировали высокую эффективность (выше, чем у тирилазада) в отношении нейропротекции на различных моделях ишемического повреждения головного мозга. Способность этих соединений, в частности U-101033E, влиять на раннее посттравматическое восстановление оказалась подобной той, что оказывает тирилазад. Тирилазад, в отличие от пирролопиримидинов, в большей степени влияет на эндотелий микрососудов головного мозга, тем самым поддерживая нормальную проницаемость ГЭБ и ауторегуляторные механизмы церебрального кровотока. Он имеет ограниченное проникновение в паренхиму мозга, поэтому более эффективен при повреждениях ГЭБ. U-101033E, U-104067F и подобные соединения хорошо проникают в ткань мозга, они больше эффективны при ишемических повреждениях [55, 56].

Перспективной группой препаратов для применения в посттравматическом периоде являются производные 3-оксипиридина (3-ОП). Из данной группы наибольший интерес представляет мексидол — оригинальный отечественный препарат с антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Ключевыми звеньями фармакодинамики мексидола могут быть следующие:

1. Ингибирует свободнорадикальное окисление (СРО) липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов.

2. Повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности СОД, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода.

3. Ингибирует свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, повышает соотношение простациклин/тромбоксан А₂ и тормозит образование лейкотриенов (ЛТВ₄ и др.).

4. Повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерина/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах; уменьшает вязкость мембран и увеличивает их текучесть, повышает соотношение липид-белок.

5. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиестеразы, аденилатциклазы, альдоредуктазы, ацетилхолинэстеразы.

6. Модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию лигандов.

7. Стабилизирует биологические мембраны, в частности мембранные структуры клеток крови.

Таким образом, эффекты мексидола определяют два основных механизма — антиоксидантный (влияние как на ферментативные, так и неферментативные процессы ПОЛ) и мембранопротекторный, которые обеспечивают ограничение разрушающего действия продуктов ПОЛ, стабилизацию биомембран клеток, сохранение их упорядоченной структурно-функциональной организации, в частности липидного бислоя, влияющего на мембраносвязанные рецепторные комплексы, ферменты и ионные каналы. Благодаря данным механизмам мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов. Он оказывает антиоксидантическое, антистрессорное, противосудорожное, нейропротекторное/ноотропное, противогипоксическое и др. виды действия, обладает способностью улучшать мозговое кровообращение, ингибировать агрегацию тромбоцитов. Существенным преимуществом мексидола является то, что он малотоксичен, с большой терапевтической широтой, практически не обладает побочными эффектами традиционных психотропных препаратов, а также не имеет побочных эффектов, свойственных нейропротекторным препаратам [7, 30, 31].

Однако данный препарат еще недостаточно хорошо изучен при ЧМТ, где процессы ПОЛ играют одну из ключевых ролей в патогенезе посттравматических расстройств.

Антигипоксанты

Одним из ведущих патогенетических синдромов при ЧМТ является гипоксия. Эффективным и

перспективным путем ее профилактики и терапии представляется применение антигипоксантов — фармакологических средств, ослабляющих или ликвидирующих гипоксические нарушения путем поддержания и повышения энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Механизм действия данной группы препаратов сложен и не полностью изучен.

В реализации антигипоксического действия имеет значение ряд моментов:

1. Снижение кислородного запроса, в основе которого, по-видимому, лежит экономное использование кислорода. Это может быть следствием угнетения нефосфорилирующих видов окисления. Кроме того, определенное значение может иметь и перераспределение потоков О₂ от органов, находящихся в состоянии относительного функционального и метаболического покоя, где накопление АДФ оказывается подпороговым для активации дыхания клетки, к интенсивно функционирующим органам с надпороговым уровнем АДФ для обеспечения нужной степени стимуляции окислительного фосфорилирования.

2. Поддержание гликолиза в условиях его быстрого самоограничения при гипоксии вследствие накопления избытка лактата, развития ацидоза и истощения резерва НАД. Активация глюконеогенеза, приводящая к увеличению образования глюкозы, что позволяет экономнее расходовать запасы гликогена. В митохондриях происходит сдвиг в сторону преимущественного окисления углеводов, что выгодно в условиях гипоксии, поскольку на единицу потребляемого О₂ они «дают» наибольшее количество энергии.

3. Поддержание структуры и функции митохондрий при гипоксии, что проявляется уменьшением набухания митохондрий и деструкции крист, замедлением угнетения дегидрогеназ при дефиците кислорода.

4. Защита биологических мембран от свободнорадикального окисления. Все антигипоксанты в той или иной степени влияют на процессы свободнорадикального окисления и эндогенную антиоксидантную систему. Это влияние заключается в прямом или косвенном действии. Косвенное действие присуще всем антигипоксантам и вытекает из основного — поддержания достаточно высокого энергетического потенциала при дефиците О₂, что в свою очередь предотвращает негативные метаболические сдвиги, которые в конечном счете и приводят к активации свободнорадикального окисления и угнетению антиоксидантной системы. Прямое действие может и отсутствовать [33].

Кроме того, антигипоксанты способны ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков. Эту сторону активности условно обозначают как «репарационную» или «восстанавливающую» [4].

Из данной группы препаратов прошли успешную клиническую апробацию при критических состояниях с гипоксическими и ишемическими расстройствами, включая ЧМТ, гутимин и амтизол. Эти

препараты обладают всеми свойствами классических антигипоксикантов, которые были изучены на различных моделях гипоксии и ишемии головного мозга. При этом амтизол показал более выраженные антигипоксические свойства по сравнению с гутимином. Амтизол обладает и более выраженными антиоксидантными свойствами. Он обладает прямой антиоксидантной и антирадикальной активностью, так как его фармакологические эффекты при ишемии сходны с действием истинных антиоксидантов [21,32].

Перспективными препаратами с антигипоксическими свойствами являются триметазидин (предуктал) — известное антиангинальное средство и вышеописанный мексидол. Триметазидин (в дозе 25 мг/кг), обладая выраженным цитопротективным действием, показал себя и как эффективный церебропротектор, успешно защищая мозг от острой гипоксии, ишемии, а также при сочетании гипоксии и ишемии. Триметазидин предупреждает развитие в мозгу лактатного ацидоза, энергетического дефицита, активацию процессов ПОЛ и снижение активности антиоксидантных систем. Антиоксидантные эффекты триметазидина могут быть обусловлены его способностью улучшать энергетический статус нейронов, что сохраняет пул эндогенных антиоксидантов и тормозит пусковые механизмы свободнорадикального окисления. Обладая антиоксидантным действием, триметазидин, однако, уступает амтизолу в антирадикальной активности [10, 34–37].

Сукцинатсодержащие производные 3-оксипиридина, например мексидол, являются антигипоксантами прямого энергетизирующего типа действия, эффекты которых обусловлены гидролизом препарата и высвобождением во внутриклеточное пространство сукцината, окисляющегося затем в митохондриях и направленного на восстановление в условиях кислородной недостаточности нарушенного процесса окислительного фосфорилирования. Экзогенный сукцинат плохо проникает в клетки и поэтому вызывает слабовыраженный эффект. Сукцинат обладает и антиоксидантными свойствами, причем его роль в качестве антиокислителя соизмерима с эффектом синтетического антиоксиданта ионола. Установлено, что он обладает также способностью модифицировать фосфолипиды, обеспечивая их ресинтез, и снижает благодаря этому ионную проницаемость мембран и выход калия из митохондрий по градиенту концентрации. Сукцинат, активируя окислительные процессы, может способствовать удалению избытка ацетил-КоА и снижению тем самым избытка липидов и их метаболитов [20,21].

Помимо типичных антигипоксикантов, весьма перспективным представляется применение при ЧМТ фармакологических препаратов с актопротекторной активностью (бемитил, этомерзол и т. д.). Данные препараты способны активировать синтез митохондриальных белков, включая ферменты. Они усиливают синтез ферментов глюконеогенеза, антиоксидантной системы и многих других белков.

Непрямой характер антигипоксического действия определяет особенности их применения: представляется нерациональным их введение в фазу глубокой гипоксии, характеризующейся резким энергетическим дефицитом, поскольку для проявления их действия требуется активация энергозависимых синтетических процессов. В то же время актопротекторы очень подходят для применения в пред- и постгипоксических периодах. При этом добавляются дополнительные полезные эффекты — противоастенический, регенераторный, иммуностимулирующий, основанные на активации синтеза белка [4].

Подавляющее большинство антигипоксикантов и актопротекторов обладают малой токсичностью, не вызывают серьезных побочных эффектов и хорошо сочетаются с различными средствами, используемыми при лечении неотложных состояний. Однако антигипоксиканты обладают более выраженным действием при их профилактическом назначении, чем при лечебном использовании.

Таким образом, антигипоксиканты являются перспективными средствами в медицинской практике, в том числе для фармакологической коррекции при ЧМТ [4, 10, 32–37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Амчеславский В. Г., Демчук М. Л., Мадорский С. В. Применение препарата нимотоп у нейрохирургических больных // *Вопр. нейрохир.* — 1997. — № 3. — С. 41–43.
2. Амчеславский В. Г. Травматические субарахноидальные кровоизлияния (современные аспекты применения кальциевых блокаторов) // *Вопр. нейрохир.* — 1998. — № 3. — С. 54–55.
3. Бадалян Л. О., Чехонин В. П., Бембеева Р. Ц. Специфические белки нервной ткани в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при коматозных состояниях у детей // *Журн. невропат. и психиатрии.* — 1997. — Т. 97. — № 1. — С. 41–46.
4. Виноградов В. М., Криворучко Б. И. Фармакологическая защита головного мозга от гипоксии // *Психофармакол. биол. наркол.* — 2001. — № 1. — С. 27–37.
5. Воробьева О. В., Вейн А. М. Посттравматические головные боли // *Consilium Medicum.* — 1999. — Т. 1. — № 2. — С. 73–75.
6. Воронина Т. А. Новые направления поиска ноотропных препаратов // *Вестн. РАМН.* — 1998. — № 11. — С. 16–21.
7. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия // *Психофармакол. и биол. наркол.* — 2001. — № 1. — С. 2–12.
8. Долгих В. Т., Захаров И. В., Иванов С. Р. Использование неотона и финоптина для коррекции метаболических нарушений в головном мозге при черепно-мозговой травме // *Анестез. и реаниматология.* — 1999. — № 1. — С. 54–56.
9. Дуровских И. В., Иутин В. Г., Зайцев О. О. Клиника и лечение психических расстройств в острый период тяжелой открытой черепно-мозговой травмы и тяжелой закрытой позвоночно-спинномозговой травмы. // *Военно-мед. журнал.* — 2001. — Т. 322. — № 3. — С. 37–38.

10. Зарубина И. В., Миронова О. П., Шабанов П. Д. Триметазидин как церебропротектор // *Психофармакол. биол. наркол.*— 2001.— № 1.— С. 47–51.
11. Карахан В. Черепно-мозговая травма // *Врач.*— 1998.— № 4.— С. 9–13.
12. Качков И. А., Амчеславский В. Г., Филимонов Б. А. Алгоритм лечения тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде // *Consilium Medicum.*— 1999.— Т. 1.— № 2.— С. 87–98.
13. Ковалева Л. А. Влияние веществ с ноотропной активностью на метаболические процессы в мозговой ткани в динамике черепно-мозговой травмы: Дис. ... канд. мед. наук.— Смоленск, 1997.— 157 с.
14. Коттрел Д. Е. Защита мозга // *Анестез. и реаниматология.*— 1996.— № 2.— С. 81–85.
15. Крылов В., Лебедев В. Черепно-мозговая травма // *Врач.*— 2000.— № 11.— С. 13–18.
16. Кулинский В. И., Суфиянова Г. З., Медведева Т. Н. и др. Протекторы метаболического действия при полной ишемии головного мозга // *Сибирский мед. журнал.*— 1994.— № 1,2.— С. 29–32.
17. Кулинский В. И., Михельсон Г. В. Нейропротекторный эффект ГАМКергических веществ при ишемии головного мозга // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1997.— Т. 60.— № 1.— С. 56–58.
18. Кулинский В. И., Михельсон Г. В. Взаимосвязь нейропротекторного и гипотермического эффектов ГАМКергических веществ при ишемии головного мозга // *Нейрохимия.*— 2000.— Т. 17.— № 2.— С. 109–114.
19. Кулинский В. И. Агонисты рецепторов — перспективные нейропротекторы // *Вестн. Рос. АМН.*— 2000.— № 9.— С. 39–43.
20. Лукьянова Л. Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // *Вест. РАМН.*— 1999.— № 3.— С. 18–24.
21. Лукьянчук В. Д., Савченкова Л. В. Антигипоксанты: состояние и перспективы // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1998.— Т. 61.— № 4.— С. 72–79.
22. Макаров А. Ю. Последствия черепно-мозговой травмы и их классификация // *Неврол. журнал.*— 2001.— Т. 6.— № 2.— С. 38–41.
23. Мухин А. Фармакологическое лечение острой травмы головного мозга // *Рус. мед. журнал.*— 1997.— Т. 5.— № 8.— С. 533.
24. Назаров И. П. Тяжелая черепно-мозговая травма как экстремальное состояние организма. Часть 2 // *Вестн. интенсив. терапии.*— 2001.— № 1.— С. 25–30.
25. Новиков В. Е. Травматический отек-набухание головного мозга: возможности фармакотерапии // *Проблемы политравмы.*— Смоленск, 1998.— С. 50–52.
26. Новиков В. Е., Ковалева Л. А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике ЧМТ в возрастном аспекте // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1998.— Т. 61.— № 2.— С. 65–68.
27. Новиков В. Е., Маслова Н. Н. Черепно-мозговая травма: сложные вопросы диагностики, патогенеза и фармакотерапии.— Смоленск: СГМА, 1998.
28. Новиков В. Е. Фармакологический анализ роли стресс-лимитирующих систем в развитии ОНГМ // *Тез. межд. конф. «Биол. основы индивид. чувствит. к психотропным средствам».*— Суздаль, 2001.— С. 109.
29. Нурмахметов Р. Ноотропные препараты в современной неврологии // *Рус. мед. журнал.*— 1999.— Т. 7.— № 9.— С. 438–440.
30. Погорелый В. Е., Арльт А. В., Гаевый М. Д. и др. Влияние производных 3-оксипиридина на посттравматические нарушения ауторегуляторных реакций мозговых сосудов // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1997.— Т. 60.— № 4.— С. 22–24.
31. Погорелый В. Е., Арльт А. В., Гаевый М. Д. и др. Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1999.— Т. 62.— № 5.— С. 15–17.
32. Смирнов А. В., Криворучко Б. И. Гипоксия и ее фармакологическая коррекция — одна из ключевых проблем анестезиологии и интенсивной терапии // *Анест. и реаниматология.*— 1997.— № 3.— С. 97–98.
33. Смирнов А. В., Криворучко Б. И. Антигипоксанты в неотложной медицине // *Анест. и реаниматология.*— 1998.— № 2.— С. 50–55.
34. Смирнов А. В., Зарубина И. В., Криворучко Б. И. и др. Сравнительная характеристика метаболических эффектов амтизола и триметазидина при острой гипоксии // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1998.— Т. 61.— № 5.— С. 65–68.
35. Смирнов А. В., Криворучко Б. И., Зарубина И. В. и др. Антиоксидантные эффекты амтизола и триметазидина // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1999.— Т. 62.— № 5.— С. 59–62.
36. Смирнов А. В., Миронова О. П., Зарубина И. В. Влияние амтизола и триметазидина на процессы перекисного окисления липидов в реперфузионном периоде ишемии мозга // *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии.*— 1999.— № 2.— С. 30–33.
37. Смирнов А. В., Зарубина И. В., Криворучко Б. И. Влияние триметазидина на метаболизм мозга при острой ишемии, осложненной гипоксией // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*— 1999.— Т. 127.— № 3.— С. 299–301.
38. Согомонян С. А., Салалыкин В. И., Лубнин А. Ю. Применение гипотермии в нейрохирургии // *Анест. и реаниматология.*— 1996.— № 2.— С. 90–92.
39. Фазулин Б. Р., Амчеславский В. Г., Исхаков О. С. Применение интенсивной терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы у детей // *Анест. и реаниматология.*— 2000.— № 4.— С. 57–59.
40. Федин А. И., Румянцева С. А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения: Методические указания.— М., 2002.
41. Храпов К. Н., Щеголев А. В., Свистов Д. В. и др. Влияние некоторых методов общей анестезии на мозговую кровоток и цереброваскулярную реактивность по данным транскраниальной доплерографии // *Анестез. и реаниматология.*— 1998.— № 2.— С. 40–43.
42. Цейтлин А. М., Лубнин А. Ю., Баранов О. А. и др. Применение пропофола (дипривана) для индукции анестезии у нейрохирургических больных. Влияние на внутричерепное давление и церебральное перфузионное давление // *Анестез. и реаниматология.*— 1998.— № 4.— С. 39–43.
43. Янов Ю. К., Гречко А. Т., Глазников Л. А. Средства комплексной фармакотерапии при тяжелой травме головного мозга и ЛОР органов // *Военно-мед. журнал.*— 1999.— Т. 320.— СССРХ.— № 12.— С. 20–23.
44. Яснецов В. В., Новиков В. Е. Фармакотерапия отека головного мозга.— М.: ВИНТИ, 1994.
45. Abraszko R., Zub L., Mierzwa J. et. al. Posttraumatic vasospasm and its treatment with nimodipine // *Neurol. Neurochir. Pol.*— 2000.— Vol. 34.— N 1.— P. 113–120.
46. Bareyre F., Wahl F., McIntosh T. K. et. al. Time course of cerebral edema after traumatic brain injury in rats: effects of riluzole and mannitol // *J. Neurotrauma.*— 1997.— Vol. 14.— N 11.— P. 839–849.
47. Berman R. F., Verweij B. H., Muizelaar J. P. Neurobehavioral protection by the neuronal calcium channel blocker ziconotide in a model of traumatic diffuse brain injury in rats // *J. Neurosurg.*— 2000.— Vol. 93.— N 5.— P. 821–828.

48. Biestro A., Alberti R., Galli R. Osmotherapy for increased intracranial pressure: comparison between mannitol and glycerol // *Acta Neurochir. (Wien)*.— 1997.— Vol. 139.— N 8.— P.725-732.
49. Damas F., Hans P. Management of severely head-injured patients during the first 24 hours. Which specific therapeutics? // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*— 2000.— Vol. 19.— N 4.— P. 326-332.
50. Davis D. P., Kimbro T. A., Vilke G. M. The use of midazolam for prehospital rapid-sequence intubation may be associated with a dose-related increase in hypotension // *Prehosp. Emerg. Care.*— 2001.— Vol. 5.— N 2.— P. 163-168.
51. Favre J. B., Ravussin P., Chiolerio R. et. al. Hypertonic solutions and intracranial pressure // *Schweiz. Med. Wochenschr.*— 1996.— Vol. 126.— N 39.— P. 1635-1643.
52. Ghajar, Jamshid. Traumatic brain injury // *Lancet*.— 2000.— Vol. 356.— N 9233.— P. 923-929.
53. Grisar J. M., Bolkenius F. N., Petty M. A. et al. 2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-ols as analogues of alpha-tocopherol that inhibit in vitro and ex vivo lipid autoxidation and protect mice against central nervous system trauma // *J. Med. Chem.*— 1995.— Vol. 38.— N 3.— P. 453-458.
54. Hall E. D. Inhibition of lipid peroxidation in central nervous system trauma and ischemia // *J. Neurol. Sci.*— 1995.— Vol. 134 Suppl.— P. 79-83.
55. Hall E. D., Andrus P. K., Smith S. L. et. al. Neuroprotective efficacy of microvasculature-localized versus brain-penetrating antioxidants // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*.— 1996.— Vol. 66.— P. 107-113.
56. Hall E. D., Andrus P. K., Smith S. L. et. al. Pyrrolopyrimidines: novel brain-penetrating antioxidants with neuroprotective activity in brain injury and ischemia models // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1997.— Vol. 281.— N 2.— P. 895-904.
57. Heath D. L., Vink R. Subdural hematoma following traumatic brain injury causes a secondary decline in brain free magnesium concentration // *J. Neurotrauma*.— 2001.— Vol. 18.— N 4.— P. 465-469.
58. Horn H., Munch E., Vajkoczy P. et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates // *Neurol. Res.*— 1999.— Vol. 21.— N 8.— P. 758-764.
59. Hortobagyi T., Hortobagyi S., Gorlach C. A novel brain trauma model in the mouse: effects of dexamethasone treatment // *Pflugers. Arch.*— 2000.— Vol. 441.— N 2-3.— P. 409-415.
60. Ikeda Y., Mochizuki Y., Nakamura Y. et. al. Protective effect of a novel vitamin E derivative on experimental traumatic brain edema in rats-preliminary study // *Acta Neurochir. Suppl.*— 2000.— Vol. 76.— P. 343-345.
61. Ildan F., Polat S., Oner A. et. al. The effect of the treatment of high-dose methylprednisolone on Na(+)-K(+)/Mg(+) ATPase activity and lipid peroxidation and ultrastructural findings following cerebral contusion in rat // *Surg. Neurol.*— 1995.— Vol. 44.— N 6.— P. 573-580.
62. Inci S., Ozcan O. E., Kilinc K. Time-level relationship for lipid peroxidation and the protective effect of alpha-tocopherol in experimental mild and severe brain injury // *Neurosurgery*.— 1998.— Vol. 43.— N 2.— P. 330-335.
63. Jastremski, Connie A. Head injuries // *R.N.*— 1998.— Vol. 61.— N 12.— P. 40-44.
64. Kawamata T., Katayama Y., Maeda T. et. al. Antioxidant, OPC-14117, attenuates edema formation and behavioral deficits following cortical contusion in rats // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*.— 1997.— Vol. 70.— P. 191-193.
65. Langham J., Goldfrad C., Teasdale G. et. al. Calcium channel blockers for acute traumatic brain injury // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2000;(2):CD000565
66. Mirski A. M., Denchev I. D., Schnitzer S. M. et. al. Comparison between hypertonic saline and mannitol in the reduction of elevated intracranial pressure in a rodent model of acute cerebral injury // *J. Neurosurg. Anesthesiol.*— 2000.— Vol. 12.— N 4.— P. 334-344.
67. Mori T., Kawamata T., Katayama Y. et. al. Antioxidant, OPC-14117, attenuates edema formation, and subsequent tissue damage following cortical contusion in rats // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*.— 1998.— Vol. 71.— P. 120-122.
68. Nara I., Shiogai T., Hara M. et. al. Comparative effects of hypothermia, barbiturate, and osmotherapy for cerebral oxygen metabolism, intracranial pressure, and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*.— 1998.— Vol. 71.— P. 22-26.
69. Pratt J., Archambaud C., Bohme G. A. et al. The effect of riluzole and mannitol on cerebral oedema after cryogenic injury in the mouse // *Neurosci. Lett.*— 1999.— Vol. 272.— N 3.— P. 143-145.
70. Raicevic R., Jovicic A., Markovic T. et. al. Therapeutic value of antioxidants and calcium channel blockers in patients in the acute phase of closed head injuries // *Vojnosanit. Pregl.*— 2000.— Vol. 57.— N 6.— P. 647-655.
71. Saniova B. Tirilazad mesylate (Freedox) — an effective inhibitor of lipid membrane peroxidation // *Bratisl. Lek. Listy.*— 1997.— Vol. 98.— N 6.— P. 339-342.
72. Schierhout G., Roberts I. Mannitol for acute traumatic brain injury // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2000;(2): CD001049.
73. Segatore M. Corticosteroids and traumatic brain injury: status at the end of the decade of the brain // *J. Neurosci. Nurs.*— 1999.— Vol. 31.— N 4.— P. 239-250.
74. Shen G., Zhou Y., Xu M. et. al. Effects of nimodipine on changes of endothelin after head injury in rabbits // *Chin. J. Traumatol.*— 2001.— Vol. 4.— N 3.— P. 172-174.
75. Statler K. D., Kochanek P. M., Dixon C. E. et. al. Isoflurane improves long-term neurologic outcome versus fentanyl after traumatic brain injury in rats // *J. Neurotrauma*.— 2000.— Vol. 17.— N 12.— P. 1179-1189.
76. Stover J. F., Pleines U. E., Morganti-Kossmann M. C. et. al. Thiopental attenuates energetic impairment but fails to normalize cerebrospinal fluid glutamate in brain-injured patients // *Crit. Care Med.*— 1999.— Vol. 27.— N 7.— P. 1351-1357.
77. Suarez J. I., Qureshi A. I., Bhardwaj A. et. al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline // *Crit. Care Med.*— 1998.— Vol. 26.— N 6.— P. 1118-1122.
78. Thomas A., Berlinghof H. G., Bock K. H. et. al. Outcome factors in severe skull-brain trauma. A retrospective analysis of 228 (161) patients // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*— 2000.— Vol. 35.— N 2.— P. 91-97.
79. Trembovler V., Beit-Yannai E., Younis F. et. al. Antioxidants attenuate acute toxicity of tumor necrosis factor-alpha induced by brain injury in rat // *J. Interferon Cytokine. Res.*— 1999.— Vol. 19.— N 7.— P. 791-795.
80. Ustun M. E., Duman A., Ogun C. O. et al. Effects of nimodipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental head trauma // *J. Neurosurg. Anesthesiol.*— 2001.— Vol. 13.— N 3.— P. 227-232.
81. Ustun M. E., Gurbilek M., Ak A. et. al. Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma // *Intensive Care Med.*— 2001.— Vol. 27.— N 1.— P. 264-268.