

Возможности лечения некоторых ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Среди различных видов черепно-мозговой травмы (ЧМТ) около 80% занимают сотрясения головного мозга, которые являются наиболее легкой и обратимой формой среди всех диффузных повреждений головного мозга. После острой и подострой фазы ЧМТ наступает период отдаленных последствий, проявлением которого могут быть вегетативная дисфункция, пограничные психические нарушения и когнитивные расстройства. Данные изменения часто остаются без должного клинического контроля и внимания (МКБ-10-T90.5).

Ключевые слова: головной мозг, травма, нейромедиаторы, антиоксидантный стресс, черепно-мозговая травма

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СОТРЯСЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Клиническое определение сотрясения головного мозга предполагает отсутствие макроскопических повреждений головного мозга. Ведущее место, по данным О.В.Копьева (1988), занимают изменения синаптического аппарата коры полушарий головного мозга и диэнцефальной области. Большинство ультраструктурных изменений (набухание тел глиальных клеток, микровазулолизация дендритов, набухание и структурные изменения митохондрий) восстанавливаются через 10–14 дней после сотрясения головного мозга. Однако даже через 4 месяца после травмы в диэнцефальной и мезенцефальной областях сохраняются микроскопические повреждения нейронов и глии. В результате такого диффузного аксонального повреждения легкой степени могут возникать повреждения мелких сосудов капилляров в белом веществе головного мозга, в субэпидуральном слое стенок Silvio водопровода и четвертого желудочка.

Морфологические изменения приводят к изменению метаболизма нейромедиаторов (ацетилхолина, катехоламинов, глутамата, аспартата) и их рецепторных аппаратов. Возбуждающие нейромедиаторы способствуют накоплению кальция внутри клеток и активации внутриклеточных энзимов, освобождению свободных радикалов кислорода, перекиси липидов, что приводит к дополнительной деструкции нейронов. В патогенезе ЧМТ данные нейробиохимические изменения являются наиболее ранними и опережают во времени многие изменения в цереброспинальной жидкости (Goodman J.C., et al., 1996).

Многочисленные исследования показали, что при черепно-мозговой травме различной степени тяжести ведущими патологическими процессами являются:

1. Разрушение фосфолипидов в клеточной мембране, приводящее к снижению содержания фосфатидилхолина.
2. Выделение из поврежденных мембран СЖК, что вызывает отек из-за накопления метаболитов арахидоновой кислоты.

3. Снижение выделения ацетилхолина, вызывающее ослабление холинергической передачи мозга.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧМТ

Частыми клиническими симптомами ЧМТ, учитывая стойкий характер микроскопических нарушений диэнцефальной и мезенцефальной областей головного мозга, являются вегетативные, эмоциональные и умеренные когнитивные нарушения. Вегетативные дисфункции усугубляются возникающими биохимическими, нейроэндокринными и эмоциональными расстройствами. Данные изменения можно классифицировать как синдром вегетососудистой дистонии, являющийся по своей структуре психовегетативным и проявляющийся разнообразными соматическими симптомами.

Пациенты могут жаловаться на колебания артериального давления и пульса, периферические ангиоспазмы, нарушения терморегуляции (субфебрилитет), реже — обменно-эндокринные расстройства (изменение углеводного и жирового обмена, гипоменорея, импотенция и др.). Частыми субъективными жалобами бывают головные боли, общая слабость, утомляемость, разнообразные сенсорные проявления (парестезии, соматалгии, сенестопатии). В неврологическом статусе отмечаются колебания мышечного тонуса, легкая анизорефлексия и нарушения сенсорно-болевой адаптации.

Посттравматическая вегетативная дистония может быть перманентной или пароксизмальной. Выраженность большинства симптомов непостоянна, переменчива и зависит от общего физического и эмоционального состояния пациента, метеорологических, суточных и сезонных ритмов. Если вегетативная дисфункция принимает пароксизмальный характер, то приступы носят смешанный симпатoadреналовый и вагоинсулярный (парасимпатический) характер.

Частым последствием ЧМТ также являются психопатологические синдромы, которые редко диагностируются и еще реже корректируются медикаментозно. Врачи часто сталкиваются с пограничными психическими дисфункциями — астеническим и невротоподобным синдромами. У акцентуированных личностей данные нарушения усугубляются на протяжении первых лет после ЧМТ и приводят к трудовой и социальной дезадаптации.

■ Даже через 4 месяца после травмы в диэнцефальной и мезенцефальных областях сохраняются микроскопические повреждения нейронов и глии.



Универсальный антигипоксант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000–2000 мг внутривенно капельно 10–14 дней, далее по 400–800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1–2 таблетки 3 раза в день, не менее 4–6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400–2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10–20 дней, далее по 1–2 таблетки 3 раза в день, не менее 4–6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800–2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10–20 дней, далее по 1–2 таблетки 3 раза в день, не менее 4–6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания

Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация о применении и противопоказаниях в инструкции.
ООО «Никомед Дистрибушн Сентра»
119048 г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Телефон: +7 (495) 933 55 11. Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovagin.ru
www.nycomed.ru

Астенический синдром, проявляющийся повышенной утомляемостью, истощаемостью, преходящей утратой способности к продолжительному физическому и умственному напряжению, может развиваться во всех периодах ЧМТ. В нейротравматологической практике выделяют простой и сложный синдром астении, гипостенический и гиперстенический. Сложные синдромы астении (в сочетании с общемозговыми и менингеальными знаками) чаще диагностируются в остром периоде сотрясения головного мозга. Простые астенические проявления, особенно гиперстенические варианты, могут быть единственными проявлениями в отдаленном периоде ЧМТ и отличаются от гипостенических состояний повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью, гиперестезией, присоединением нарушений сна (бессонница, «кошмарные, цветные» сны). Для клинициста прогностически благоприятным является смена сложного типа простым, а гипостенического варианта — гиперстеническим.

Иногда клинические проявления могут достигать полного отсутствия побуждения к действию, развивается синдром апатичности. Данный симптомокомплекс выражается в постоянном участии близких в жизни больного, подсказывающих необходимость совершения определенных дел, доведения начатой деятельности до конца. Такие пациенты пассивны, малообщительны, небрежны в одежде. При развитии синдрома апатичности врачу необходимо провести дифференциальный диагноз с разнообразными депрессивными расстройствами.

Среди возникающих когнитивных расстройств в отдаленном периоде ЧМТ ведущее место занимают нарушения нейродинамических характеристик, которые сочетаются с обеднением эмоциональных и личностных особенностей больного. Наряду с умеренным снижением объема слухоречевой и зрительной памяти в значительной степени страдают внимание, контроль за выполнением заданий, скорость переключения с одного этапа задания на другой. Расстройства гнозиса (узнавание предметов и явлений) и праксиса (выполнение целенаправленных движений) возникают редко и не достигают выраженной степени нарушений. При отсутствии очагового поражения вещества головного мозга речевые функции, чтение, письмо не меняются. Стоит отметить, что при назначении адекватной медикаментозной терапии, активных восстановительных занятиях большинство нарушений высших психических функций обратимо и восстанавливается вместе с эмоциональными изменениями пациента.

ЛЕЧЕНИЕ

Подбор медикаментозных препаратов для лечения клинических проявлений любого заболевания должен быть патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным для пациента. Учитывая возникающие нейромедиаторные и метаболические нарушения, включая антиоксидантный стресс, для лечения ЧМТ во всех периодах наиболее целесообразно применение препаратов, которые нормализуют эти изменения. В связи с тем, что частота развития ЧМТ наиболее высока в подростко-

вом, молодом и зрелом возрасте, препараты должны иметь высокий профиль безопасности и обладать хорошей переносимостью.

Среди препаратов для лечения легкой ЧМТ необходимо отметить нейропротекторы, которые обладают множественными фармакологическими и клиническими эффектами. Среди применяемых сегодня нейропротекторов можно выделить несколько препаратов, обладающих достаточной доказательной базой клинических исследований по эффективности и безопасности.

Цитиколлин (Цераксон) — это экзогенный холин, который является сложной органической молекулой, представляющей собой промежуточное звено биосинтеза фосфолипидов клеточной мембраны.

Но фармакологическое действие Цераксона выходит за рамки только фосфолипидного обмена. Являясь нормальным клеточным метаболитом и промежуточной

субстанцией синтеза фосфатидилхолина, цитиколлин обладает антиоксидантными, мембраностабилизирующими свойствами, нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование Na⁺-K⁺-АТФазы.

На основании многочисленных экспериментальных исследований было установлено, что нейропротективный эффект цитиколина обусловлен поддержанием уровня кардиолипина (ключевой компонент внутреннего слоя мембраны митохондрий) и сфингомиелина; поддержанием содержания арахидоновой кислоты в фосфатидилхолине и фосфатидилэтанолаmine; восстановлением уровня фосфатидилхолина; стимуляцией синтеза глутатиона и активности глутатионредуктазы; торможением пероксидного окисления липидов.

Терапия Цераксоном значительно снижала высокую активность, возникающую при ишемии мозга, фосфолипазы А2 как в мембранных, так и митохондриальных фракциях. Экспериментально было установлено, что цитиколлин не является прямым ингибитором фосфолипазы А2, а предотвращает ее активацию.

Цитиколлин также является источником холина, который участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина. Доклинические исследования продемонстрировали, что цитиколлин подавляет и экспрессию белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии.

Кроме того, был выявлен новый компонент механизма действия цитиколина в виде блокады, вызванной ишемией, активации выброса глутамата и предотвращения развития феномена эксайтотоксичности, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран (Corso E.A., et al., 1982, Hurtado O., et al., 2005, Lozano R., 1993, Mir C., 2003).

В большинстве клинических исследований, проведенных в остром периоде ЧМТ, цитиколлин восстанавливал кровоток в пораженных областях при приеме 1000 мг/сут на протяжении 1 месяца (Leon-Carron J., et al., 2000). На фоне приема цитиколина в исследованиях отмечено улучшение у пациентов когнитивных функций и снижение частоты таких осложнений травматического повреждения мозга, как головные боли, головокружение, шум в ушах (Levin H.S., 1991, Maldonado V.S., et al., 1991).

■ Посттравматическая вегетативная дистония может быть перманентной или пароксизмальной.



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

**Инновационный
нейропротектор
с доказанной
эффективностью**

Уменьшает объем поражения
мозга при ишемическом
инсульте¹

Способствует восстановлению
неврологических нарушений
при инсульте и черепно-
мозговых травмах²

Улучшает когнитивную функцию³



Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация в инструкции по применению. Имеются противопоказания.

1. Andersen M, Overgaard K, Meden P, et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Stroke 1988; 19: 211-216.
3. Spiers PA, Myers D, Hohanadel GS, et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

Рег. номер: ЛСР 000089-311210 для перорального раствора,
ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм,
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1
Тел: +7 (495)933 5511 • факс: +7(495) 502 1625

При анализе результатов многих исследований выявлено, что применение цитиколина (750—3000 мг/сут) в первые сутки после ЧМТ с последующим курсовым лечением в течение 14—20 дней существенно сокращает длительность коматозного периода, ускоряет восстановление двигательных и сенсорных реакций, улучшает нейropsychологические характеристики, нормализует показатели ЭЭГ (Cohadon K., et al., 1985, Maldonado C.V., et al., 1991, Leon-Carrlon J., et al., 2000, Tanovic A., et al., 2004).

Влияние препарата на когнитивные функции было отслежено в 14 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с цереброваскулярной патологией и дегенеративными заболеваниями. В систематическом обзоре, опубликованном Кохрейновской библиотекой, Fioravanti и Yanagi (2009) пришли к выводу, что цитиколлин обеспечивает статистически достоверное умеренное уменьшение выраженности когнитивных нарушений у пациентов, по крайней мере в краткосрочной и среднесрочной перспективе (Fioravanti M., Yanagi M., et al., 2009).

Принимая во внимание общность многих патогенетических процессов при ЧМТ, цереброваскулярной патологии и дегенеративных заболеваний, целесообразным становится назначение цитиколина и в отдаленных периодах ЧМТ, особенно при нарушениях высших психических функций. Эффективность препарата для лечения когнитивных расстройств будет наибольшей при сочетании парентеральных и пероральных форм введения препарата. Для большинства пациентов оптимально назначение 1000 мг цитиколина парентерально (внутримышечно или внутривенно) в течение 10 дней, далее по 3—4 мл раствора для приема внутрь 3 раза в день, продолжительность лечения — от 1 до 3 месяцев.

Другим перспективным нейропротективным препаратом может быть Актовегин, который уже имеет многолетнюю клиническую историю применения в самых различных областях медицины.

Современные возможности экспериментальных исследований выявили множественные эффекты препарата на клеточном уровне.

Актовегин оказывает на организм:

■ антигипоксическое действие (улучшает транспорт глюкозы и

кислорода, предотвращает развитие ацидоза внутри клетки, увеличивает синтез АТФ);

■ антиоксидантное действие (увеличивает активность супероксиддисмутазы, нейтрализует активные формы кислорода);

■ комплексное метаболическое действие (улучшает работу внутриклеточных ферментных систем, опосредованно способствует увеличению белоксинтезирующей функции клеток, обладает иммуномодулирующим действием; De Groot H., et al., 1990).

Большинство плацебо-контролируемых клинических исследований для оценки влияния препарата на когнитивные и эмоциональные расстройства проведены среди пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. На фоне приема Актовегина улучшались внимание, концентрация, снижение утомляемости, уменьшение выраженности чувства беспокойства и головной боли (Jansen W., et al., 1982, Letzel H., et al., 1984). Увеличение скорости когнитивных процессов отмечено было у 67% пациентов (Oswald W.D., et al., 1991).

А по данным ЭЭГ-картирования и нейropsychологического тестирования, Актовегин достоверно чаще по сравнению с плацебо уменьшал выраженность депрессивных расстройств, чувства страха, нарушений сна (Semlitsch H.V., et al., 1991, Anderer P., et al., 1998).

Общность большинства патогенетических звеньев патологических изменений при ишемии головного мозга и ЧМТ позволяет более широко применять препарат у пациентов для лечения отдаленных последствий ЧМТ в виде вегетативной дисфункции и умеренных когнитивных нарушений.

Актовегин назначают в зависимости от степени тяжести клинических проявлений в дозах от 160 до 1000 мг внутривенно капельно (до 5 мл возможно внутримышечное введение) в течение 10—15 дней, далее по 1—2 таблетки 3 раза в сутки не менее 4—6 недель. Курсы Актовегина рекомендуется повторять 2—3 раза в год.

Доказанные ноотропные, нейрометаболические эффекты данных препаратов, безопасный профиль лекарственного взаимодействия открывают большие возможности для использования их в самых разных областях медицины, позволяя назначать даже пациентам детского возраста и пожилым больным.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме под редакцией акад. А.Н.Коновалова, 1998.
2. Anderer P., Pascual-Marqui R.D., Semlitsch H.V. et al. Electrical Sources of P 300 Event-Related Brain Potential Revealed by Low Resolution Electromagnetic Tomography, Neuropsychobiology 1998;37:2027.
3. Corso E.A., Arena M., Ventimiglia A. et al. La CDP-colina nelle vasculopatie cerebrali:valutazioni cliniche e di semiologia strumentale.Clin Ther 1982; 102: 379—86.
4. De Groot H., Brecht M., Maciano F. Res Comm Path Pharmacol 1990; 68: 125—8.
5. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP— choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. The Cochrane Data— base of Systematic Reviews 2009, Issue 3.
6. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia:effects on glutamate transport.Neurobiol Dis 2005; 18: 336—45.
7. Jansen W., Brueckner G.W. Treatment of chronic cerebrovascular diseases with Actovegin forte. Therapiewoche 1982; 41: 3—12.
8. Leon-Carrion J., Dominguez-Roldan J.M., Murillo, Cabezas F. et al. The role of citicoline in neuropsychological training after traumatic brain injury. NeuroRehabilitation 2000;14:33—40.
9. Levin H.S. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline.J Neurol Sci 1991;103:S39—S42.
10. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline.Drug surveillance study in 2817 cases. Arzneimittelforschung 1983;33:1073—1080.
11. Maldonado V.C., Perez J.B., Escario J.A. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury.J Neurol Sci 1991;103:S15—S18.
12. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons.J Mol Neurosci 2003; 20: 53—60.
13. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy: A double-controlled study with Actovegin. Zeitschrift fur Gerontopsychologie und Psychiatrie 1991; 4(4): 209—20.