

Практичні аспекти комбінованої терапії черепно-мозкової травми: чи можлива ефективна нейропротекція?

Проблема травматичного ушкодження головного мозку є актуальною в усьому світі. У загальній структурі травм ця патологія становить близько 30-40% і займає перше місце за показниками летальності та інвалідизації пацієнтів працездатного віку [1].

Найбільш висока частота черепно-мозкових травм (ЧМТ) відзначається серед молоді – осіб від 15 до 30 років. Щороку в Україні внаслідок травматичного ушкодження головного мозку гине майже 11 тис осіб, що становить у середньому 2,4 особи на 10 тис населення, з них близько 55% помирають на догоспітальному етапі, 41% – на госпітальному [2-4].

Крім того, актуальність даної проблеми зумовлена тим, що на сьогодні не існує ефективної медикаментозної офіційно затвердженої терапії ЧМТ. Про сучасні підходи до ведення хворих із ЧМТ ми попросили розповісти **президента Асоціації анестезіологів України, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук Сергія Олександровича Дуброва.**

Сергію Олександровичу, які особливості патогенезу черепно-мозкової травми необхідно враховувати для призначення обґрунтованого й ефективного лікування?

— Розглядаючи патогенез травматичного ушкодження головного мозку, слід зазначити спільні риси травми та церебральної ішемії. Згідно з сучасними уявленнями, з перших хвилин ураження мозку – як ішемічного, так і травматичного – запускається каскад патофізіологічних реакцій, який призводить до вивільнення збудливих амінокислот, медіаторів запалення, прозапальних цитокінів, високоактивних вільних радикалів, що негативно впливають на міжклітинні структури, клітинні мембрани та на судинну стінку. Різке посилення окислювальних процесів призводить до розвитку оксидантного стресу, що є одним із універсальних механізмів пошкодження тканин організму. Зниження продукції енергетичних субстанцій, порушення тонусу мозкових судин і осмолярності крові, порушення кислотно-основної рівноваги, ендogenous токсичні агенти, активація гліальних елементів і секреція прозапальних медіаторів (цитокінів) є чинниками, які відіграють важливу роль у патогенезі набряку мозку. Накопичення ендogenous речовин, здатних розщеплювати ліпідні структури, може впливати на функції мембран нейронів аж до втрати трансмембранних потенціалів і електричної активності нейрона. При нетяжких травмах спостерігають незначне та зворотне порушення структури і функції нервових клітин, тяжкі ж призводять до незворотного пошкодження, дегенерації та загибелі нервових клітин.

У численних дослідженнях встановлено, що смерть клітин головного мозку при ЧМТ, інсульті та інших патологічних станах відбувається не тільки внаслідок некрозу, але і як результат процесів апоптозу. Пусковими механізмами апоптозу завдяки прямій дії на геном клітини є глутамат, медіатори запалення, ішемія тощо, тобто всі ті чинники, що зумовлюють вторинне ураження головного мозку. Результатом значного дифузного ураження мозкових структур є формування функціонального неврологічного дефіциту.

Чи існує на сьогодні доказова база стосовно принципів лікування черепно-мозкової травми?

— На сьогодні вважається, що найкращим способом лікування ЧМТ є запобігання її виникненню. В аспекті дорожнього травматизму це передбачає використання велосипедних шоломів не тільки для дітей. Доведено, що цей простий засіб знижує ризик травматичного ушкодження головного мозку на 88%. До засобів

профілактики травм належить використання шоломів під час скейтбордингу, катання на роликах і скутерах, а також паски безпеки, різноманітні захисні засоби під час занять екстремальними видами спорту.

Сучасні стратегії терапії ЧМТ включають:

- підтримання вітальних функцій, зниження внутрішньочерепного тиску й усунення церебрального набряку (адекватна хірургічна декомпресія, призначення осмотичних діуретиків);
- нейропротекція (фармакологічна і нефармакологічна);
- профілактика ускладнень (у т.ч. інфекційних) і реабілітація.

Стосовно терапевтичних заходів слід зазначити, що їх метою є забезпечення адекватного церебрального перфузійного тиску на рівні >50 мм рт. ст. Для цього необхідно знати рівень внутрішньочерепного тиску. У розвинених країнах моніторинг внутрішньочерепного тиску є стандартом ведення пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку. На жаль, в Україні апаратами для проведення такого моніторингу забезпечені лише окремі лікарні.

При всіх гострих ураженнях головного мозку, у тому числі й при травмі, час є вирішальним чинником, що впливає на результат лікування, тобто кожна секунда зволікання з медичною допомогою призводить до формування тяжких незворотних наслідків. Саме тому критичне значення для лікування має нейропротекція.

Метою нейропротекції (як фармакологічної, так і нефармакологічної) є запобігання прогресуванню захворювання чи вторинного ушкодження шляхом припинення або, як мінімум, уповільнення загибелі нейронів. Доведена ефективність невідкладної інтенсивної терапії ЧМТ у підтриманні перфузії головного мозку; забезпеченні нормовентиляції, адекватної оксигенації; попередженні гіпоксемії, артеріальної гіпотензії та внутрішньочерепної гіпертензії.

Сергію Олександровичу, які підходи до лікування хворих із травматичними ушкодженнями головного мозку на сьогоднішній день є життєво необхідними?

— Основні принципи терапії пацієнтів із ЧМТ передбачають цілий комплекс лікувальних заходів, зокрема наступні:

- Підтримання середнього артеріального тиску (оптимально – 100-110 мм рт. ст.). За рахунок артеріального тиску забезпечується достатня перфузія головного мозку, тому систолічний тиск 140-160 мм рт. ст. є абсолютно нормальним для пацієнтів із ЧМТ.
- Забезпечення адекватної оксигенації крові (оптимально – 98-99%).
- Профілактична гіпотермія (оптимально – 35 °C).
- Нормовентиляція (оптимально – 35-40 мм рт. ст.). Гіпервентиляція протипоказана пацієнтам із травматичним ураженням головного мозку!
- Профілактика венозного тромбоемболізму.
- Контроль внутрішньочерепного тиску (оптимально – 10-15 мм рт. ст.).
- Контрольована аналгоседація за необхідності.
- Адекватна нутритивна підтримка (25-30 ккал/кг/добу).
- Підтримання нормоглікемії (оптимально – 4,4-6,6 ммоль/л). При рівні глікемії 8-10 ммоль/л введення інсуліну не потрібне.
- Фармакологічна нейропротекція.

Які препарати з точки зору доказової медицини можна використовувати з метою нейропротекції?

— У численних фахових виданнях час від часу публікуються дані щодо застосування у терапії ЧМТ різних препаратів з метою нейропротекції. Ще 2007 року в одному з журналів JAMA Network (Archives of Neurology) були опубліковані дані щодо нейропротективних властивостей багатьох класів лікарських засобів (у тому числі антагоністів NMDA-рецепторів, акцепторів вільних радикалів, антиапоптичних препаратів, сульфату магнію та ін.), що застосовувались у терапії інсульту, ЧМТ та спінальної травми [5]. Аналіз цих даних засвідчив, що результати преклінічних досліджень, у яких було продемонстровано ефективність названих препаратів, не були підтверджені в клінічних умовах.

Сергію Олександровичу, цікаво дізнатися Вашу думку про відомий засіб цитиколін...

— Дійсно, ефективність цитиколіну (оригінальний препарат Цераксон®) при ішемії головного мозку підтверджена у численних експериментальних і клінічних дослідженнях. Вивчення клінічної ефективності даного препарату почалося ще у 1980-х роках [6, 7]. Цитиколін є природним ендogenous нуклеозидом, який бере участь у синтезі мембранних фосфоліпідів. Відомо, що фосфоліпіди – це важливі структурні складові клітин усіх живих організмів, і підтримання їх безперервного синтезу на достатньо високій швидкості забезпечує збереження і швидку репарацію клітинних мембран. У 2016 році було проведено метааналіз, результати якого довели ефективність нуклеозидів при нейродегенеративних захворюваннях [8].

Чи є у літературних джерелах відомості про застосування цитиколіну при черепно-мозкових травмах?

— Так. Було проведено декілька таких досліджень у різних країнах. Зокрема, цікавими є результати вивчення впливу цитиколіну на рівень свідомості та концентрацію фетюїну-А і матричного Gla-протеїну [9]. У 2017 році австрійськими вченими було проведено ретроспективне мультицентрове дослідження, в якому порівнювалась ефективність терапії із включенням цитиколіну та без такого у пацієнтів із травматичним ураженням головного мозку [10]. Дослідники оцінювали показники летальності у гострому періоді (у відділенні інтенсивної терапії та під час перебування у стаціонарі) і через 6 місяців після травмування. Крім того, визначали частоту негативних результатів (смерть, формування вегетативного стану, тяжкий неврологічний дефіцит) через 6 місяців. За всіма показниками спостерігалися переваги у групі цитиколіну.

Варто звернути увагу на результати масштабного метааналізу 12 контрольованих клінічних досліджень із загальною кількістю учасників 2706 [11]. В 11 з них продемонстровано ефективність застосування цитиколіну (Цераксон®) у лікуванні тяжкої ЧМТ. На основі аналізу даних автори дійшли висновку про позитивний ефект цитиколіну при травмах головного мозку.

Чи маєте Ви власний досвід застосування Цераксону у лікуванні травматичного ураження головного мозку?

— На одній із клінічних баз кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київська міська клінічна лікарня № 17) було проведено аналіз результатів лікування пацієнтів із ізольованою ЧМТ, забоєм головного мозку та субдуральною гематомою об'ємом 80-200 мл. До аналізу



С.О. Дубров

залучили чоловіків 18-45 років без супутньої патології. Критеріями включення в аналіз були стабільна гемодинаміка, відсутність артеріальної гіпотензії від моменту травми, рівень свідомості за шкалою Глазго 5-8 балів (кома I-II ступеня). Ми порівнювали результати використання двох терапевтичних підходів. У першому випадку пацієнти (n=7) отримували внутрішньовенно Цераксон® 1000 мг 2 рази на добу з 3-го по 10-й день. У другому випадку (n=8) пацієнти не отримували фармакологічної нейропротекції.

Відповідно до отриманих результатів у групі пацієнтів, що отримували Цераксон®, порівняно з другою групою були меншими показники тривалості штучної вентиляції легень (283±71,1 проти 348±97,4 год відповідно), лікування у відділенні інтенсивної терапії (18,6±4,1 проти 22,1±6,8 доби), перебування у стаціонарі (36,3±8,6 проти 43,8±10,4 доби). Рівень свідомості за шкалою Глазго був вищим у хворих групи Цераксону як при переведенні з відділення інтенсивної терапії, так і на момент виписки зі стаціонару.

Переваги терапії з додаванням Цераксону також відмічені при визначенні показника летальності. У дослідній групі він становив 14,3%, у контрольній – 25%. Звичайно, обмеженням даного дослідження є невеликий розмір вибірки. Тому для розширення доказової бази ефективності цитиколіну у лікуванні ЧМТ необхідні подальші дослідження із залученням багатьох центрів країни.

Які ще препарати доцільно застосовувати при травматичному ураженні головного мозку?

— На даний час продовжується міжнародне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження CRASH-3, у якому оцінюється ефективність транексамової кислоти у терапії тяжкої ЧМТ. Доведено, що застосування транексамової кислоти зменшує крововтрату і потребу в гемотрансфузії при протезуванні кульшового суглоба, колінного суглоба, операціях на хребті, простатектомії, в кардіохірургії. Застосування цього препарату в періопераційному періоді входить до ініціативи Patient Blood Management. Транексамова кислота у 26 разів активніша за амінокапронову й у 10 разів ефективніша за етамзилат.

Варто сказати про таку серйозну проблему, пов'язану з травмою головного мозку, як супутня анемія. При порівнянні перебігу закритої ЧМТ у пацієнтів із анемією та без такої виявлено достовірно більш високу частоту ускладнень при зниженні гемоглобіну <70 г/л. У хворих у критичному стані найшвидшим способом корекції анемії, звичайно, є гемотрансфузія. Проте, приймаючи рішення про переливання крові, слід зважати на потенційні летальні ускладнення, пов'язані з такою операцією. З огляду на це у деяких випадках більш прийнятним може бути застосування препаратів внутрішньовенного заліза.

Таким чином, у практиці лікаря інтенсивної терапії інколи виникає необхідність приймати рішення про використання препаратів, які не входять до загальноприйнятих стандартів. Однак їх застосування у комплексному лікуванні обґрунтовано досвідом, що представлений у світовій фаховій літературі.

Підготувала **Вікторія Лисиця**

Перелік використаних джерел знаходиться у редакції.
За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
UA/CIT/1218/0039



ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Лауреат національних
рейтингів «Панацея»
2007, 2010, 2012, 2013 років



Достовірно збільшує вірогідність
повного відновлення пацієнтів
після ішемічного інсульту¹ та черепно-мозкової травми^{2,3}

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін покращує функціонування таких мембранних механізмів як робота іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін проявляє проти набрякові властивості, які сприяють зменшенню набряку мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, епізодичну діарею, алергічні реакції, озноб, набряки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р.п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519–525. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

