

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Д.М.САБИРОВ, М.Б.КРАСНЕНКОВА

Neuro-protection at the traumatic brain damage

D.M.SABIROV, M.B.KRASNENKOVA

Ташкентский институт усовершенствования врачей

Обзор посвящен вопросам ишемического повреждения клеток мозга, феномену пенумбры и поиску нейропротективных подходов, направленных на ограничение или уменьшение степени повреждения при травмах и инсульте. Оценены результаты использования лекарственных препаратов с предполагаемой нейропротективной активностью и известным симптоматическим действием. Эти препараты повышают также эффективность ранней реабилитации пациентов с тяжелым травматическим повреждением головного мозга.

The review is dedicated to the issues of ischemic damages of the brain cellulars, penumbra phenomenon and to the searching of neuro-protective methods directed to the limitation or decreasing the damage level in stroke. The results of using medicines with assumed neuro-protective activity and well-known symptomatic action were estimated. These medicines also increase the efficiency of the early recovering the patients with hard traumatic brain damages.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, инсульт, нейропротекция, феномен пенумбры*

Целесообразность нейропротективной терапии остается предметом острых дискуссий, т.к. нейропротекция является весьма перспективным направлением современной медицине [2,6,10,32,42-44]. В нашей стране врач ежедневно сталкивается с упоминаниями десятков «нейропротективных» препаратов, многие из которых оказывают некоторое благоприятное действие в эксперименте (например, уменьшают вазоспазм, инфлюкс кальция в нейронах, образование свободных радикалов, обладают нейромодуляторным, нейротрофическим, антиоксидантным, противовоспалительным действием, угнетают апоптоз и т.п.), но не способны проявить достоверный, убедительный, клинически значимый эффект в клинических исследованиях. Поэтому в научной медицинской литературе в развитых странах мира к нейропротекции подходят более осторожно [4,31,37,41]. Вопросам нейропротекции посвящено огромное количество исследований, однако в практических рекомендациях по профилактике и лечению цереброваскулярных и неврологических заболеваний сегодня оговаривается разве что перспективность дальнейшего поиска потенциальных нейропротекторов [5,41,42,44].

В настоящее время не существует проверенных фармакологических методов лечения нежелательных последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [2,5,8,41,44]. Несколько десятков субстанций продемонстрировали нейропротективный эффект в экспериментальных исследованиях, но ни одна из них не подтвердила свою эффективность и безопасность в клинических рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Активность поиска и изучения потенциальных нейропротекторов возрастает с каждым годом, а практическая медицина с нетерпением ждет результатов этой работы, остро реагируя на упоминания о каждом препарате или методе лечения, дающем хотя бы призрачную надежду на реальный нейропротективный эффект.

Говоря о нейропротекции, в первую очередь следует подразумевать предупреждение и уменьшение степени повреждения нейронов, имеющие четкое доказательное обоснование, то есть подтвержденные в экспериментальных и рандомизированных клинических исследованиях [5, 8,12,44].

С тех пор, как был открыт феномен «ишемической полутени» (пенумбры) и сформулировано понятие о «терапевтическом окне», поиски препаратов и методик, способных защитить поврежденные, но еще не погибшие от ишемии нейроны в пределах пенумбры, не прекращаются. Только в последние 6 лет по-

явились около 1000 новых публикаций, посвященных экспериментальным исследованиям в этой области, и свыше 400 клинических работ на эту же тему [17].

Механизмы повреждения клеток при травме головного мозга включают следующие этапы: эксайтотоксичность, оксидативный стресс, выработка свободных радикалов, апоптоз и воспаление. Эти нарушения возникают в результате разных типов первичного поражения и приводят к разнообразным видам повреждения клеток, что обуславливает широкий диапазон процессов повреждения. Тяжелая травма головы вызывает первичное повреждение мембраны нервных клеток, структуры белого вещества и сосудистого русла, а также запуск механизмов вторичного повреждения: метаболический стресс и ионные нарушения. В результате к гибели нейронов приводит целый комплекс биохимических и молекулярных изменений.

Считают, что при инсультах травматического происхождения подобные механизмы участвуют в развитии структурных и функциональных отклонений, ассоциированных с церебральной ишемией при ЧМТ. Степень повреждения, а также временной профиль при этих событиях важны для выяснения роли этих процессов в смерти клеток и их повреждении. В обоих случаях тяжесть повреждения и наличие вторичных механизмов повреждения оказывают влияние на силу этих патологических событий.

Эксайтотоксичность, митохондриальное повреждение, воспаление и апоптоз часто рассматриваются в качестве возможных мишеней терапевтического вмешательства. Значительный прогресс наблюдается в связи с развитием новых фармакологических средств, в том числе антагонистов глутаматных рецепторов, блокаторов кальциевых каналов, а также противовоспалительных и антиапоптотических средств для лечения подобного рода нарушений [46,47].

Несмотря на понимание этих процессов и появление новых фармакологических средств, успехи клинических исследований по терапии ЧМТ пока невелики [46]. Неудачи объясняются многими причинами. Это и определение времени «терапевтического окна», и выбор необходимой дозировки препарата и правильной «мишени» для терапии, и упущения в дизайне клинических исследований [2,10,41]. Исследования, посвященные этой теме, начаты недавно, и в будущем полученные результаты могут помочь в создании новых методов лечения ЧМТ. Лучшее понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе про-

грессирующего повреждения ткани мозга, может помочь в разработке специфической стратегии нейропротекции.

Учитывая, насколько сложным с точки зрения патофизиологии является процесс гибели клеток, включающий самые разные биохимические механизмы, есть основания полагать, что воздействие на эти механизмы может дополнительно повлиять на выживаемость нейронов. Кроме того, предупреждение вторичных повреждений нейронов после успешной реперфузии представляет собой важную задачу, поскольку восстановление кровотока в ишемизированной мозговой ткани с пораженным микроциркуляторным руслом само по себе способно усугубить состояние пациента.

Нейропротекцию условно можно разделить на первичную и вторичную. Цель первичной нейропротекции - прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада. Этот вид терапии начинают применять с первых минут повреждения и продолжают на протяжении первых трех суток. Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов — избыточного синтеза активных форм кислорода, оксидативного стресса, дисбаланса цитокинов, трофической дисфункции и, как следствие, предупреждение распространения некроза и апоптоза.

Ученые считают, что наибольший интерес для изучения в этом направлении представляют такие группы препаратов, как антагонисты глутамата, антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов, хелаторы кальция и некоторые другие.

Основными группами нейропротективных препаратов сегодня являются :

- блокаторы кальциевых каналов;
- антагонисты NMDA- и AMPA- рецепторов;
- ингибиторы освобождения глутамата;
- агонисты GABA рецепторов;
- агонисты аденозиновых рецепторов;
- мембран-стабилизирующие препараты;
- нейротрофические (ростковые) факторы;
- ингибиторы оксида азота;
- антиоксиданты;
- противовоспалительные препараты.

Однако из огромного количества препаратов и методов лечения, позиционировавшихся как нейропротекторные, только единицы достоверно зарекомендовали себя с положительной стороны в крупных контролируемых исследованиях. Абсолютное большинство таких средств в международных клинических испытаниях ни при инсульте, ни при травмах головного мозга, ни при других заболеваниях, чреватых повреждением нейронов, не показали убедительных результатов. Более тысячи молекул проявили определенные нейропротективные свойства в экспериментальных работах, посвященных лечению острого инсульта, но практически все они в клинических исследованиях оказались неэффективными [8-14].

Более подробно остановимся на каждой группе лекарственных средств.

Одним из центральных механизмов в ишемическом каскаде является избыточный приток кальция в нейроны, что ведет к дегенерации цитоскелета и белковых молекул внеклеточного матрикса [1]. Увеличение притока кальция в клетки обусловлено активацией глутаматных рецепторов при ишемии мозга. Различают ионотропные глутаматные рецепторы, связанные с мембранными ионными каналами, и метаботропные рецепторы, связанные с G-белками и модулирующие активность вторичных мессенджеров [2]. К ионотропным глутаматным рецепторам относят N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторы), альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат (AMPA-рецепторы) и каинатные рецепторы. Установлено, что блокада NMDA-рецепторов оказывает выраженное нейропротективное действие [3].

Определенные перспективы повышения качества нейропро-

текции связаны с использованием препаратов, активных в пределах NMDA-рецепторного комплекса. Уникальным свойством NMDA-рецепторов является вольтазависимый магниевый (Mg_2+) блок рецепторных каналов. При нормальном потенциале покоя NMDA-канал блокирован ионами Mg_2+ . Активация канала происходит только в том случае, когда мембрана клетки частично деполяризована активацией других не-NMDA-рецепторов возбуждающими аминокислотами (аспартат, глутамат), при этом из NMDA-рецепторного канала удаляется Mg_2+ . Активация NMDA-рецепторного канала ведет к стойким изменениям нейрональной возбудимости с повреждением тормозящих ноцицепцию нейронов.

Антагонисты NMDA-рецепторов уменьшают поток ионов Ca_2+ в клетку через антагонистзависимые кальциевые каналы. Различают некокурентные и конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов. К первым относят фенциклидин, кетамин, декстрометорфан, декстрофан, церестат, ремачемид, магний, связывающие фенциклидин-распознающий сайт на NMDA-ассоциированных каналах [4]. Конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов блокируют глутаматраспознающий NMDA-рецепторный сайт. К ним относят селфотел [5].

Среди антагонистов NMDA-рецепторов своей безопасностью и длительной историей клинического применения выделяется сульфат магния. В последнее время обнаружен ряд уникальных свойств этого препарата. Ионы Mg_2+ участвуют во многих обменных процессах в центральной нервной системе (ЦНС). Например, в синтезе всех нейропептидов в головном мозге [7]. Магний входит в состав металлопротеинов, ферментов, в том числе глутатионсинтетазы, превращающей глутамат в глутамин [8]. Кроме того, выявлено антидегенеративное действие вальпроата магния на культуру церебральных нейронов. Магний расценивают как ион с нейроседативными свойствами вследствие его способности блокировать проведение нервного импульса [9]. Установлено, что ионы Mg_2+ блокируют NMDA-ассоциированные каналы потенциалзависимым способом [1].

В клинической практике сульфат магния издавна применяли для снижения повышенного артериального давления и при внутричерепной гипертензии [10]. Но в последние годы о нем сложилось представление как о якобы «устаревшем» средстве. Это противоречит результатам некоторых исследований и заставляет продолжить изучение эффективности препарата в клинической практике. В экспериментах было выявлено значительное уменьшение зоны ишемии при использовании сульфата магния; у больных с ишемическим инсультом применение этого препарата в первые часы заболевания улучшало клинический исход [6]. В эксперименте на крысах показан нейропротекторный эффект магния сульфата: его введение в течение 2 или 6 часов от эмболизации правой среднечерепной артерии уменьшало объем мозгового инфаркта, а при введении в течение 2 часов - улучшало выживаемость животных. По данным [7], препараты магния показали свою безопасность и эффективность (снижение 30-дневной летальности на 10% и ранней летальности на 5,7%) при ишемическом инсульте.

В последнее время возрос интерес к кетамину в нейрохирургической практике. Перспективность его использования для лечения больных с тяжелой ЧМТ и геморрагическим инсультом, сопровождающимся коматозным состоянием, определяется не только способностью блокировать эффекты глутамата, но и в субнаркотических дозах стимулировать ретикулярную формацию головного мозга.

Так как кетамин является некокурентным NMDA антагонистом, он предотвращает церебральные нарушения после гипоксии-ишемии [1,2]. Кетамин в субанестетических дозах оказывает некокурентное блокирующее действие на NMDA-рецепторы на различных уровнях ЦНС, в частности, в спинном мозге, таламусе, неокортексе, действуя подобно ионам Mg_2+ . Имея положи-

тельный заряд, он входит в открытый ионный канал, блокируя его [3].

Однако эффект его воздействия на церебральную циркуляцию остается спорным. Например, имеются данные, что кетамин не повышает мозговой кровоток (МК), но поддерживает его на постоянном уровне [3,4].

Необходимо понять эффект кетамина на вазодилатацию, индуцированную гиперкапнией, т.к. контроль за $p\text{CO}_2$ является важным компонентом в мониторинге МК и внутричерепного давления (ВЧД) у пациентов с низким внутричерепным комплаинсом. Ранее указывалось, что кетамин снижает индуцированную гиперкапнией вазодилатацию у собак, хотя механизм действия до сих пор не ясен. Исследование показало, что кетамин приводит к снижению индуцированной гиперкапнией церебральной вазодилатации (ГКИЦВ) у кроликов.

Содержание кетамина в плазме при исследовании *in vitro* оказывало ингибирующий эффект на образование NO_2 . Кетамин обладает ингибиторным влиянием на NMDA - индуцированное образование цГМФ, которое модулирует ГКИЦВ и вместе с кетамином воздействует на CO_2 реактивность. Внутривенное введение кетамина в дозе 1-5 мг/кг уменьшает CO_2 реактивность у собак [4]. Кроме того, кетамин может ингибировать АТФ - зависимые калиевые каналы, которые могут быть вовлечены в ГКИЦВ [5, 9, 21].

Использование кетамина у больных с грубо нарушенной или дезинтегративной функцией ствола мозга сопровождалось признаками активации и/или синхронизации стволовых структур и активацией дизэнцефальной ретикулярной формации [5]. Этот эффект кетамина полезен при терапии коматозных состояний, поскольку стимуляция ретикулярной формации ствола мозга и дизэнцефальной области сопровождается активацией нейронов подкорковых центров и коры головного мозга. Что касается антиглутаматного эффекта, то кетамин и его метаболит норкетамин способны неконкурентно блокировать NMDA-рецепторы коры головного мозга и спинного мозга с высокой степенью аффинности, причем норкетамин в спинном мозге обладал той же антиноцицептивной активностью, что и кетамин [26].

Кетамин способен значительно повышать резистентность нейронов к ишемии/аноксии. В эксперименте у животных наблюдали выживание нейронов и восстановление синаптических ответов после 10-30 мин ишемии или 25-40 мин аноксии при блокаде NMDA-рецепторов кетамином, а также 2АРН (2-амино-7-фосфогептановой кислотой) и АРV (2-амино-5-фосфовалериановой кислотой) [20]. Длительное введение субнаркологических доз кетамина оказывало позитивный эффект при постгерпетической невралгии, что подтверждает перспективность этого препарата в лечении неврологических дисфункций [27]. В настоящее время ведется поиск новых блокаторов NMDA-рецепторов, отличающихся большей селективностью действия и, соответственно, лишённых отрицательных (психомиметических) свойств кетамина.

Субстанции с высоким сродством к NMDA рецепторам (например, МК-801) обнаружили в РКИ серьезные психотомиметические и нейротоксические побочные эффекты, поскольку вызвали полную блокаду рецепторов, угнетая их нормальную физиологическую активность. Перспективными препаратами являются средства с низким сродством к NMDA рецепторам (мемантин, амантадина сульфат, магния сульфат и др.) [8]. Дополнительным важным механизмом действия мемантина, продемонстрированным в эксперименте, является ингибирование гиперфосфорилирования белка tau и, таким образом, процесса нейродегенерации [9].

В ряду амантидинов можно выделить две основные подгруппы препаратов: амантидина гидрохлорид и амантидина сульфат. Терапевтический эффект амантидинов носит комплексный характер и основан на следующих свойствах: блокирование NMDA-рецепторов глутамата, повышение синтеза дофамина в ниграль-

ных нейронах, усиление высвобождения дофаминовых везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина в пресинаптические терминалы, мягкое холинолитическое действие.

Амантадин - неконкурирующий антагонист дофаминовых и NMDA-рецепторов, который увеличивает содержание дофамина в полосатом теле, применяется наряду с другими для улучшения когнитивных функций при вегетативном статусе и синдроме «малого сознания». Идея использования данной группы препаратов основана на том, что на фоне коматозного состояния истощаются резервы эндогенного дофамина, что клинически проявляется брадикинезией и низким когнитивным уровнем. Последующее восстановление сознания и двигательной активности зависит от темпа восстановления концентрации дофамина. Амантадин стимулирует выработку дофамина и блокирует его обратный захват.

Ингибиторы обратного захвата дофамина до настоящего времени не имеют самостоятельного значения и рассматриваются в основном, как перспективный новый класс препаратов, ряд из которых проходит сейчас клинические испытания.

Активация NMDA рецепторов вызывают и некоторые другие экайотоксические аминокислоты, в частности глицин, поэтому антагонисты глицина, изучавшиеся в РКИ, пока не подтвердили свою эффективность. В настоящее время РКИ эффективности и безопасности антагонистов AMPA рецепторов продолжают.

Действие так называемых антагонистов кальция, или блокаторов кальциевых каналов (в частности, хорошо известный нимодипин (Нимотоп R) направлено на один из ключевых механизмов клеточной гибели - избыточный вход кальция в клетку. Препараты этой группы блокируют потенциал-зависимые кальциевые каналы, однако не оказывают влияния на кальциевые каналы, управляемые через рецепторы (NMDA, AMPA), поэтому их эффективность ограничена. Кроме того, антагонисты кальция имеют существенные побочные эффекты, в частности вазодепрессорный. В связи с этим многочисленными РКИ дали негативные результаты. Эффективность нимодипина продемонстрирована лишь в отношении профилактики вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии.

В некоторых небольших клинических исследованиях получены обнадеживающие результаты, но более масштабные испытания в итоге указывали на отсутствие каких-либо преимуществ препарата. Совсем недавно в научной литературе бурно обсуждались негативные результаты клинических испытаний весьма перспективного нейропротектора NXY-059, который успел продемонстрировать определенный положительный эффект в клинике [2,7,8]. Дело в том, что новый антиоксидант («ловушка» для свободных радикалов) NXY-059, разработанный компанией AstraZeneca, не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях (SAINT I) в случае применения в рамках первых 6 ч от начала острого ишемического инсульта статистически значимо улучшал восстановление больных в срок 90 дней и снижал уровень их инвалидизации. Однако возможность улучшения нейрофункциональных исходов, оцениваемых по NIHSS, не подтвердилась, в связи с чем было проведено более крупное и тщательно спланированное исследование SAINT II. Результаты этого исследования обескуражили: препарат не продемонстрировал никаких клинических преимуществ (по сравнению с плацебо) у больных с инсультами, хотя и подтвердил свою безопасность. В 2006 г. компания сообщила о прекращении дальнейших клинических испытаний NXY-059.

Причины такой поразительной ситуации сегодня не ясны. Ведущие специалисты ищут ответа на вопрос о том, почему мы не можем получить в клинике тех же результатов, что и в эксперименте. Очевидно, что разрыв между экспериментальными и клиническими исследованиями объясняется целым рядом причин, выявление которых станет первым шагом к открытию действи-

тельно эффективных нейропротективных подходов.

Отдельная глава рекомендаций АНА/ASC 2006 г. посвящена обзору нейропротективных препаратов. В документе сказано, что в настоящее время доказательная база, касающаяся возможностей комбинации нейропротективных и реперфузионных методов лечения при остром инсульте, весьма ограничена, и пока эксперты не будут располагать данными рандомизированных клинических исследований, однозначно подтверждающих преимущества того или иного метода лечения, практическая нейропротекция будет оставаться перспективным, но пока далеким от внедрения в клинику подходом. Авторами руководства [8] перечисляются некоторые препараты, позиционируемые производителями как нейропротекторы и предлагаемые для лечения и профилактики инсультов, однако не продемонстрировавшие убедительных преимуществ в крупных и хорошо спланированных исследованиях (нимодипин, флунаризин, исрадилин, дародипин, другие блокаторы кальциевых каналов; антагонисты NMDA – селфотел, аптиганел, декстрорфан, ремачемид, элипродил; антагонисты глицина – гавестинел, ликостинел; любелюзол; антагонист серотонина репинотан; сульфат магния; шитиколин; пирacetам и мн.др.). В ряде исследований исходы у пациентов, получавших эти «нейропротекторы», были даже хуже, чем в группе контроля, учитывая побочные эффекты используемых препаратов.

Авторы руководства делают вывод о том, что для внедрения какого-либо нейропротективного подхода в реальную медицинскую практику сегодня недостаточно доказательных данных (класс рекомендаций III, уровень доказательств А), и выражают надежду, что текущие и запланированные на ближайшее время исследования помогут отыскать действительно эффективные и безопасные нейропротекторы.

В эксперименте была продемонстрирована эффективность субстанций, препятствующих освобождению глутамата из пресинаптических терминалей (любелюзол), однако РКИ не подтвердили их эффективность. Продолжаются РКИ с изучением эффективности новых классов нейропротекторов – антагонистов GABA и аденозиновых рецепторов.

Среди препаратов с мембран-стабилизирующим действием в настоящее время в РКИ изучается эффективность и безопасность цитидина дифосфохолина (цитихолина). Близким по механизму действия препаратом, используемым в России, является холина альфосцерат (Глиатилин®) [10]. Однако, эффективность и безопасность этого препарата в РКИ не изучалась.

Большие надежды связаны с использованием нейротрофических (ростковых) факторов. Один из таких препаратов – ростковый фактор фибробластов – исследовался в РКИ, но результаты были негативными. В то же время данные экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности таких субстанций (в частности, препарата Церебролизин®) в отношении блокирования как некротической, так и апоптотической гибели нейронов путем ингибирования кальций-зависимой протеазы – калпаина [7,11].

Продолжаются клинические исследования нейропротективной активности антиоксидантов. В настоящее время в России антиоксидантные препараты используются достаточно широко (Мексидол®, Карнитин® и др.), однако их эффективность и безопасность в РКИ не изучалась [1,4].

Проводится изучение в РКИ нейропротективной активности пирасетама – препарата, который давно и широко используется в России. Ингибиторы оксида азота и противовоспалительные препараты пока не продемонстрировали свою эффективность и безопасность в РКИ.

Заключение

Несмотря на многолетние неудачи в поиске приемлемых нейропротекторов, специалисты уверены, что не стоит терять

надежду на то, что когда-нибудь они будут найдены. Исследования с препаратами, показавшими некоторые нейропротективные эффекты, с новыми молекулами, а также с немедикаментозными подходами к нейропротекции (гипотермией) продолжаются. Консенсусный документ европейской инициативы по научным исследованиям в области физиологии и патологии головного мозга (European brain research) от 2006 г. указывает на то, что изучение вопросов ишемического повреждения клеток мозга, феномена пенумбры и поиск нейропротективных подходов, которые дадут возможность ограничить или уменьшить степень повреждения при инсульте и тем самым повысить эффективность реперфузионной терапии, остаются одной из приоритетных задач современной медицинской науки [8,9]. Исследования в этой области имеют очень большое значение для клинической медицины.

Таким образом, из доклинических и клинических данных по оценке эффективности нейропротекции при ЧМТ можно сделать вывод, что для улучшения исхода патологического процесса необходимо тщательное изучение разнообразных механизмов повреждения. Хотя на каждый из патофизиологических механизмов можно воздействовать медикаментозным путем, при комплексном их развитии могут возникнуть трудности с подбором эффективных фармакологических средств. Также может различаться и ответная реакция на разные виды повреждения. Сегодня мы находимся в затруднительном положении, не зная, как применять полученные данные в популяции «нестандартных» пациентов.

Нет сомнений в том, что новые РКИ, дизайн которых будет выполнен с учетом выявленных недостатков, а также появление более безопасных нейропротективных агентов позволят доказать клиническую эффективность нейропротекции. В этом случае оправдаются те ожидания, которые медицинская общественность возлагает на нейропротективную терапию и окупятся затраты, понесенные фармацевтическими компаниями при создании препаратов. Однако для этого требуется время.

Сейчас выходом из сложившейся ситуации является использование лекарственных препаратов с предполагаемой нейропротективной активностью и известным симптоматическим действием. Такие препараты можно рассматривать также как средства, повышающие эффективность ранней реабилитации пациентов с тяжелым травматическим повреждением головного мозга. Практический врач должен хорошо представлять себе современное состояние дел в области нейропротекции и опираться на эти знания в лечении пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин А.А., Шеголев А.В., Кондратьев А.Н. и др. Использование амантадина сульфата (ПК - Мерц) в период выхода из комы: результаты многоцентрового исследования.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М Медицина 2001; 327.
3. Катунина Е.А., Стеклов А.С., Кузнецова И.М. и др. Применение амантадина сульфата в комплексной терапии ишемического инсульта в каротидной системе
4. Кухта В.К., Морозкина Н.В., Богатырева Е.В., Сокольчик И.Г. Молекулярные механизмы апоптоза \ \
5. Кузнецов А.Н. Следует ли использовать нейропротективные препараты в клинической практике?
6. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга: Нейропротективная терапия: Дифференцированный подход. СПб 2002; 77.
7. Adams H., del Zoppo G., von Kummer R. Management of stroke: A practical guide for the prevention, evaluation, and treatment of acute stroke. Professional Communications Inc, 2002; 303.
8. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke

- Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
9. *Beers SR, et al.* Neurobehavioral effects of amantadine after pediatric J.Head trauma Rehabil. 2002, 17(4): 300 – 13a preliminary report. *J Head trauma Rehabil* 2005; 20(5): 450 – 463.
 10. *Chacon M.R., Jensen M.B., Sattin J.A., Zivin J.A.* Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10 (1): 37-42.
 11. *Earnshaw W.C., Martins L.M., Kaufmann S.H.* Mammalian Caspases: Structure, Activation, Substrates, and Functions during Apoptosis. *An Rev Biochem* 1999; 68: 383-424.
 12. *Donnan G.A.* A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture. *Stroke* 2008; 39: 242.
 13. *Davis D.P., Patel P.M.* Ischemic preconditioning in the brain. *Curr Opin Anaesth* 2003; 16 (5): 447-452.
 14. *Fisher M., Brott T.* Emerging therapies for acute ischemic stroke: New therapies on trial. *Stroke* 2003; 34: 359-361.
 15. *Fu Y., Sun J.L., Ma J.F. et al.* The neuroprotection of prodromal transient ischaemic attack on cerebral infarction. *Europ J Neurol* 2008.
 16. *Green D.R., Reed J.C.* Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281(5381): 1309-1312.
 17. *Ginsberg M.D.* Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008. [Epub ahead of print] 11. *Bacigaluppi M., Hermann D.M.* New targets of neuroprotection in ischemic stroke. *Sci W J* 2008; 13(8): 698-712.
 18. *Green A.R.* Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Brit J Pharmacol* 2008; 153 (1): 325-338.
 19. *Grotta J.* Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs. *Stroke* 2002; 33: 306-307.
 20. *Gutierrez M., Tejedor E.D., de Lecinana M.A. et al.* Thrombolysis and neuroprotection in cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21 (2): 118-126.
 21. *Jacobson M.D., Weil M., Raff M.C.* Programmed Cell Death in Animal Developmen. *Cell* 1997; 88: 347-354.
 22. *Krammer PH.* CD95 (APO-1/FAS)-mediated apoptosis: live and let die. *Adv. Immunol* 1999; 71: 163-210.
 23. *Lin A.* Activation of the JNK signaling pathway: breaking the brake on apoptosis. *BioEssays* 2002; 25: 17-24.
 24. *Lees K.R.* Management of acute stroke. *Lancet Neurology* 2002; 1: 41-50.
 25. *Lees K.* Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs: An opposing view. *Stroke* 2002; 33: 308-309.
 26. *Lees K., Hankey G., Hacke W.* Design of future acute-stroke treatment trials. *Lancet Neurol* 2003; 2: 54-61.
 27. *Lipton S.* Failures and successes of NMDA receptor antagonists: Molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *Amer Soc Exp NeuroThe* 2004; 1: 101-110.
 28. *Li L., Sengupta A., Haque N. et al.* Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Letters* 2004; 566: 261-269.
 29. *Ly J.V., Zavala J.A., Donnan G.A.* Neuroprotection and thrombolysis: combination therapy in acute ischaemic stroke. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (12): 1571-81.
 30. *Maythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A.* Amantadine improves neurorecovery in traumatic brain injury – associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head trauma Rehabil* 2002; 17(4): 300 – 313.
 31. *Olesen J., Baker M.G., Freund T. et al.* Consensus document on European brain research. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77; i1-i49.
 32. *Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L.* Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3 (1): 9-20.
 33. *Roach E.S., Golomb M.R., Adams R. et al.* Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39: 000-000.
 34. *Rosamond W. et al.* Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146.
 35. *Salvesen G.S., Dixit V.M.* Caspase activation: The induced-proximity model. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10964-10967.
 36. *Sartorius U, Schmitz I, Krammer PH* Molecular Mechanisms of Death-Receptor-Mediated Apoptosis. *Chembiochem* 2001; 2: 20-29.
 37. *Schmitz I, Kirchhoff S, Krammer PH.* Regulation of death receptor-mediated apoptosis pathways. *Intern.J.Biochem. Cell Biol* 2000; 32: 1123-1136.
 38. *Schneider WN, et al.* Cognitive and behavioral efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: at initial double-blind placebo-controlled study. *Brain Inj* 1999; 13 (11): 863 - 872.
 39. *Steiger H.J., Hanggi D.* Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149 (1): 1-10.
 40. *Steube D, Gortelmeyer R.* The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury. *Neurology and Rehabilitation* 2000; 6 (6): 307 -312.
 41. *Tolias C., Bullock R.* Critical appraisal of neuroprotection trials in head injury: What have we learned? *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2004; 1: 71-79.
 42. *Yenari M., Kitagawa K., Lyden P., Perez-Pinzon M.* Metabolic Downregulation. A Key to Successful Neuroprotection? *Stroke* 2008.
 43. *Young A.R., Ali C., Duretete A., Vivien D.* Neuroprotection and stroke: time for a compromise. *J Neurochem* 2007; 103: 1302-1309.
 44. *Wahlgren N.G., Ahmed N.* Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies – the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (1): 153-66.
 45. *Worp H.B., Sena E.S., Donnan G.A. et al.* Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2007; 130 (12): 3063-3074.
 46. *Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B. et al.* Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca-dependent protease, calpain. *J Neural Transm* 2000; 107: 145-157.

Бош миёнинг травматик шикастланишларида нейропротекция

Д.М.Сабилов, М.Б.Красенкова

Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази

Мақолада травмаларда ва инсультларда бош миё шикастланишини камайтириш ва чегаралаш мақсадида нейропротекторлик ёндашувлар таҳлил этилган, пенумбра феномени ёритилган. Нейропротекторлик хусусиятларга эга ва маълум бўлган симптоматик таъсирга эга дори воситаларини қўллаш натижалари баҳоланган. Ушбу дори воситалари бош миёнинг оғир травматик шикастланишларида беморларни эрта реабилитация қилиш жараёнида ҳам самарали эканлиги кўрсатилган.