



# ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

## ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



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



### Достовірно збільшує ймовірність повного відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту<sup>1</sup> та черепно-мозкової травми<sup>1,2,3,4</sup>

**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. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін стимулює 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 виявляє протинабрякові властивості, які сприяють реабсорбції набряку мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та їх неврологічні наслідки. 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 інших компонентів препарату. Високий тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку психіки: галюцинації. З боку нервової системи: сильний головний біль, запаморочення. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, епізодична діарея. З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, почервоніння, кропив'янку, екзантему, пурпуру. Загальні розлади: озноб, набряк. **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. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. E-mail: AE.Ukraine@takeda.com.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Secades JJ, Álvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, et al. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. J Stroke Cerebrovasc Dis 2016;25(8):1984-96. 3. Secades JJ. Citicoline for the Treatment of Head Injury: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. J Trauma Treat. 2014;4:227-30. 4. Trimmel H, Majdan M, Wodak A, Herzer G, Csomor D, Brazinova A. Citicoline in severe traumatic brain injury: indications for improved outcome a retrospective matched pair analysis from 14 Austrian trauma centers. Wien Klin Wochenschr. 2017.

С-АРРОМ/UA/СУП/0032

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



С.О. Дубров, д. мед. н., професор, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Лікування черепно-мозкової травми: головна мета — зберегти мозок

За матеріалами конференції

1 лютого відбулася Друга фахова школа анестезіолога та хірурга на тему «Контраверсії в питаннях інтенсивної терапії пацієнтів із політравмою». Під час онлайн-конференції президент Асоціації анестезіологів України, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я зі спеціальності «Анестезіологія та інтенсивна терапія», професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Олександрович Дубров представив доповідь «Черепно-мозкова травма: тактика ведення пацієнта у критичному стані».

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, набряк головного мозку, цитиколін.

Професор С.О. Дубров зазначив, що на сьогодні основною причиною черепно-мозкової травми (ЧМТ) є дорожньо-транспортні пригоди (ДТП). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку на дорогах гине понад 1,25 млн людей, 49% з яких це пішоходи, велосипедисти та мотоциклісти. Зокрема, простежується чітка кореляція між якістю дороги та частотою ДТП. За останні роки кількість загиблих на дорогах в Україні зменшилася, проте якщо порівняти статистику за 2018 та 2019 роки, то у 2018 році у ДТП загинуло 3350 осіб, а у 2019-му — 3454.

Летальність в Україні від ЧМТ у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) становить 17,4%, натомість як у США — 17,1%. Тобто на перший погляд рівень надання медичної допомоги майже не відрізняється, незважаючи на абсолютно різне матеріально-технічне забезпечення лікувальних закладів. З іншого ж боку, на догоспітальному етапі у світі помирає до 28% пацієнтів, натомість як в Україні — до 76%.

ЧМТ поділяються на закриті та відкриті:

- закриті ЧМТ — це ушкодження головного мозку без/з пошкодженням шкірного покриву голови, але без пошкодження апоневрозу, з/без переломів кісток черепа, але за обов'язкової відсутності сполучення внутрішньочерепного простору із зовнішнім середовищем;

- відкриті ЧМТ — це пошкодження апоневрозу або наявність сполучення внутрішньочерепного простору із зовнішнім середовищем; при цьому відкрита рана з пошкодженням твердої мозкової оболонки буде вважатися проникаючою.

Розрізняють наступні види ЧМТ:

- струс головного мозку;
- забій головного мозку (легкого, середнього й важкого ступеня);
- здавлення головного мозку (внутрішньочерепна гематома, втиснутий перелом);
- дифузне аксональне ушкодження головного мозку, що виникає під дією надвисокої кінетичної сили;
- здавлення голови.

При ЧМТ медичну допомогу слід надавати, базуючись на положеннях доказової медицини, які мають доведену ефективність, а саме — забезпечити підтримку адекватної перфузії головного мозку, нормовентиляцію, адекватну оксигенацію. Запобігання гіпоксемії, артеріальній гіпотензії та внутрішньочерепній гіпертензії знижує ризик смерті й достовірно покращує результати лікування.

## Основні принципи терапії ЧМТ

Ведення пацієнтів із ЧМТ передбачає наступний комплекс основних терапевтичних заходів.

- Підтримання середнього артеріального тиску (АТ): 100-110 мм рт. ст. (систолічний АТ — 140-160 мм рт. ст.).

- Забезпечення адекватної оксигенації крові: парціальний тиск кисню  $PaO_2$  — 150-200 мм рт. ст.

- Нормотермія: 35 °С. Гіпертермія при ЧМТ є шкідливою, стосовно гіпотермії не існує єдиної думки, тому оптимальною є нормотермія.

- Нормовентиляція: парціальний тиск вуглекислого газу  $PaCO_2$  — 35-40 мм рт. ст. Існують дані, відповідно до яких гіпервентиляція сприяє зниженню внутрішньочерепного тиску, однак це може призводити до порушення перфузії головного мозку, що вкрай небезпечно при ЧМТ.

- Профілактика венозного тромбоемболізму при ЧМТ має бути дещо відтермінована через ризик виникнення нових гематом або збільшення

об'єму вже існуючих. Рішення про початок тромбопрофілактики приймає мультидисциплінарна команда. Зазвичай при ЧМТ профілактику тромбоемболізму починають на 1-шу — 3-тю добу, після отримання результатів комп'ютерної томографії (КТ). Натомість механічну профілактику (застосування переміжної пневматичної компресії) слід розпочинати одразу після госпіталізації та оперативного втручання.

- Контроль внутрішньочерепного тиску (ВЧТ): 10-15 мм рт. ст. Якщо ВЧТ збільшується, корекція спочатку проводиться консервативно, а потім, за відсутності ефекту від медикаментозної терапії, — оперативно.

- Керована аналгоседация (за необхідності). Такого знеболення дозволяють досягти препарати максимально короткої дії, такі як наркотичний анальгетик фентаніл.

- Підтримання нормоглікемії: 4,4-6,6 (до 8-10 ммоль/л).

## Показання до інтубації трахеї

Найбільш важливим при веденні пацієнтів із ЧМТ як середньої тяжкості, так і важкої є проведення первинної оцінки та інтенсивної терапії з урахуванням необхідності штучної вентиляції легень (ШВЛ), а також встановлення діагнозу з виконанням КТ головного мозку.

Основним показанням до інтубації та ШВЛ є відсутність у пацієнта свідомості (оцінка за шкалою ком Глазго  $\leq 8$  балів). Показанням до ШВЛ може бути як потреба у вентиляції та оксигенації, так і необхідність захисту дихальних шляхів при тяжких шлунково-лицевих ушкодженнях, високому ризику аспірації крові або шлункового вмісту, обструкції дихальних шляхів за наявності набряку, гематоми в ділянці ший, ушкодження гортані або трахеї, при стридорі або опіку верхніх дихальних шляхів.

Оцінка стану та подальше лікування пацієнтів із ЧМТ спрямовані на підтримання адекватного мозкового кровообігу для уникнення церебральної ішемії та гіпоксії.

У пацієнтів із ЧМТ відбувається втрата нормального ауторегуляції внутрішньомозкового кровообігу, через що змінюється церебральний перфузійний тиск (ЦПТ), який залежить від середнього АТ (сАТ) та ВЧТ:  $ЦПТ = сАТ - ВЧТ$ .

Таким чином, втрата ауторегуляції мозкового кровотоку може призвести до зниження доставки кисню. Саме тому необхідно підтримувати певний рівень сАТ і ЦПТ. Проте заходи, спрямовані на усунення загрозливих для життя порушень гемодинаміки, мають передувати будь-яким нейрохірургічним маніпуляціям.

Для підтримки сАТ вище 80-90 мм рт. ст. рекомендовано застосовувати інфузійну терапію і, за необхідності, вазопресори. При цьому цільове значення ЦПТ має становити 60-70 мм рт. ст.

## Терапія при підвищенні ВЧТ

У разі підвищення в пацієнта ВЧТ слід забезпечити поліпшення венозного відтоку від головного мозку. Це досягається наступними діями:

- підняття узголів'я ліжка на 30°;
- підтримка шийного відділу — нейтральне положення голови;
- накладання пов'язки, що фіксує інтубаційну трубку, таким чином, щоб вона не здавлювала вени ший (як альтернативу можна використовувати фіксацію лейкопластирем);
- за можливості — підтримання іммобілізації шийного відділу хребта мішками з піском і лейкопластирем замість шийних комірив.

Для зниження набряку головного мозку застосовуються:

- маніт (осмодіуретики) 0,5-1 г/кг (5-10 мл/кг 10% розчину або 2,5-5 мл/кг 20% розчину) у нормоволемічних пацієнтів;

- як альтернативу можна використовувати невеликі об'єми гіпертонічного розчину хлориду натрію;

- фуросемід (0,5-1 мг/кг маси тіла);

- підтримання концентрації  $Na^+$  у плазмі крові в межах 140-145 ммоль/л.

У випадку хворих із тяжкою ЧМТ, підключених до ШВЛ, важливо також проводити корекцію кислотно-основного стану. Для цього має бути виконаний газовий аналіз крові.

## Помилкові твердження стосовно терапії ЧМТ

У 2018 році G. Meuyfroid et al. було опубліковано статтю «Десять помилкових тверджень в інтенсивній терапії», серед яких доповідач виділив наступні хибні стереотипи:

1. Лише нейроінтенсивисти повинні займатися нейрохірургічними пацієнтами.

- При ЧМТ необхідність спеціальних знань у галузі патофізіології центральної нервової системи є очевидною. Однак навіть у тому випадку, якщо основною причиною надходження у ВІТ є не ЧМТ, на мозок також можуть вплинути неадекватна перфузія та зниження доставки кисню, пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, негативні ефекти седативних засобів і екзотоксичність.

- Вся інтенсивна терапія повинна включати нейроінтенсивну терапію з основною метою — зберегти мозок.

2. Клінічне обстеження пацієнтів із нейрокритичними захворюваннями неможливе.

- Клінічний стан пацієнта — найважливіший нейромонітор. Клінічна оцінка свідомості, моторної функції має проводитися як мінімум щодня.

- Седативні засоби ускладнюють неврологічне обстеження й мають використовуватися з обережністю при тяжких ушкодженнях головного мозку, за винятком особливих показань, таких як контроль ВЧТ, лікування судом або цільовий контроль температури. Тому надзвичайно корисною є керована аналгоседация, яка дозволяє забезпечити знеболення та об'єктивну оцінку стану пацієнта в динаміці.

3. Межа для початку зменшення ВЧТ складає 20 мм рт. ст.

- Зміна порогів лікування ВЧТ від 20 до 22 мм рт. ст. у впливових рекомендаціях означає, що 21 мм рт. ст. — це допустимий рівень ВЧТ. Водночас при ВЧТ 23 мм рт. ст. слід застосовувати агресивну тактику.

- Інтервенційні дослідження показали, що у випадках, коли агресивне лікування, декомпресійна краніектомія або гіпотермія застосовувались одразу після підйому ВЧТ >20 мм рт. ст., вони більше шкодили, ніж приносили користі.

- Багаторівневий підхід є раціональним, а агресивні заходи, ймовірно, слід зарезервувати для стійких підвищень ВЧТ до рівня >25-30 мм рт. ст., що не піддаються лікуванню. У цих випадках можливе виконання широкої декомпресійної краніектомії.

4. Кетамін індукує підвищення ВЧТ.

- Про підвищення ВЧТ при використанні кетаміну повідомлялось у невеликих дослідженнях пацієнтів на ШВЛ (при негострому ушкодженні головного мозку).

- Однак фактично кетамін у седованих пацієнтів на ШВЛ може знижувати ВЧТ, а також має нейропротекторну дію за рахунок антагонізму до NMDA-рецепторів.



С.О. Дубров

5. Пацієнти із субарахноїдальним кроволином мають отримувати терапію, що складається із «триох Г» — гіпертензія, гемодилуція, гіперволемія.

- Гемодилуція не є рекомендованою, слід підтримувати еуволемію на початку терапії.

- Клінічна картина відкладеної церебральної ішемії дає право збільшувати АТ.

- Не будь-яке погіршення неврологічного статусу є проявом відтермінованої церебральної ішемії.

6. Гіпоглікемія шкідлива для мозку, гіперглікемія — ні.

- Як гіпо-, так і гіперглікемія має негативні клінічні наслідки.

7. Після внутрішньочерепного кроволиву (ВЧК) обов'язковим є зниження АТ.

- При ВЧК ранній контроль АТ (систолічний АТ <120 мм рт. ст.) зменшує поширення гематоми, проте не покращує результат лікування.

- Немає переваги зниження АТ в діапазоні 110-139 мм рт. ст. порівняно зі 140-179 мм рт. ст.

8. Рівень гемоглобіну у пацієнтів із тяжкою ЧМТ має становити >70 г/л.

- Цільовий рівень гемоглобіну у пацієнтів із ЧМТ має бути >90 г/л.

9. Гіпотермія 32-35 °С показана пацієнтам із ЧМТ.

- Пацієнти із ЧМТ, у яких підтримували гіпотермію, мали гірші результати лікування та вищий рівень летальності (Andrews, 2015).

Забезпечення адекватної підтримки пацієнта із ЧМТ дає змогу уникнути агресивних втручань. Застосування додаткової терапії, зокрема такими препаратами, як цитиколін, суттєво пришвидшує одужання таких пацієнтів. Ефекти цитиколіну зумовлені його стабілізуючим впливом на мембрани нейронів, завдяки чому реалізується протинабрякова дія, що сприяє зменшенню набряку мозку. Крім того, цитиколін достовірно прискорює нормалізацію свідомості у пацієнтів із ЧМТ (Lozano J., 1991), збільшує у таких пацієнтів здатність до самообслуговування, зменшує термін їх перебування у стаціонарі.

Цитиколін достовірно краще порівняно із плацебо:

- відновлює пам'ять;
- зменшує рухові розлади;
- забезпечує покращення настрою;
- сприяє відновленню вищих неврологічних функцій (Cohadon et al., 1982).

Метааналіз 12 рандомізованих клінічних досліджень за участю 2706 пацієнтів (Secades J.J., 2014) показав зниження ступеня інвалідизації при застосуванні цитиколіну. У дослідженні, що проводилося у 14 центрах травми в Австрії (Trimmel H., 2017), також було підтверджено переваги застосування цитиколіну, а саме зменшення летальності та тривалості перебування пацієнтів у лікарні.

Професор С.О. Дубров із колегами також провели дослідження ефективності цитиколіну, які показали, що пацієнти, котрі отримували цей препарат, потребували менш тривалої ШВЛ, на 2 доби менше знаходились у ВІТ і на 5 днів менше перебували на лікуванні у стаціонарі.

Отже, правильна та своєчасна допомога може врятувати життя й забезпечити швидше одужання пацієнтів із ЧМТ. Саме тому при веденні таких хворих важливо дотримуватися нових рекомендацій доказової медицини й обирати найбільш дієві з них.