



Черепно-мозкова травма - виклик сучасності

Рамон Діаз-Аррастія¹ • Патрік М. Кочанек²

Опубліковано онлайн: 12 вересня 2023 р.

©Американське товариство експериментальної нейротерапії. Інк. 2023

Медико-науковим співтовариством доведено, що сьогодні черепно-мозкова травма (*скор.* - ЧМТ) є одним з найпоширеніших захворювань, які вражають людство, і до кінця двадцятого століття вважалося, що вона знаходиться поза межами досяжності медичної науки. Вона здавалася, так би мовити, «авгієвими стайнями» медицини. Ця думка почала змінюватися лише у 1980-х роках з усвідомленням того, що вторинна травма (на відміну від первинної, яка виникла в момент механічного удару) робить значний внесок у поганий результат після черепно-мозкової травми, а також того, що втручання на тваринних моделях, спрямовані на блокування впливу збуджуючих амінокислот, вільних радикалів, медіаторів запалення або протеаз, активованих травмою (*для огляду див.* [1]), можуть забезпечити значний цитопротекторний ефект та покращити неврологічні результати. Ця нова парадигма призвела до створення Американського та Європейського консорціумів з вивчення черепно-мозкової травми (ABIC та EBIC) і першого покоління клінічних досліджень ЧМТ. В них взяли участь тисячі учасників численних випробувань нових і перероблених сполук. На жаль, жодне з цих випробувань не продемонструвало наявної клінічної ефективності. Це, в свою чергу, спонукало Національний інститут неврологічних розладів та інсульту (NINDS) у травні 2000 року скликати семінар, щоб проаналізувати основні уроки цих невдач, і розробити стратегії для покращення дизайну клінічних випробувань [2]. Перед учасниками семінару постала низка важливих питань, що потребують чіткої відповіді. Серед них: необхідність проведення досліджень, які були

б достатньо потужними для виявлення реалістичних, але клінічно значущих ефектів; важливість стандартизації клінічного менеджменту в декількох лікарнях, що беруть участь у багатоцентричних випробуваннях; уточнення показників кінцевих результатів, а також підвищення якості та трансляційної релевантності доклінічних досліджень. Треба сказати, що ці поради були враховані дослідниками. Вони розпочали друге покоління клінічних досліджень ЧМТ, що включали надані пропозиції у високоякісні дослідження, які проводилися Мережею клінічних досліджень невідкладної неврологічної допомоги (NETT), Мережею клінічних досліджень ЧМТ NCMRR та Групою клінічних досліджень Австралійсько-Новозеландського товариства інтенсивної терапії (ANZICS). Але, на жаль, жодне з них не мало великого успіху [3-7]. Наступний семінар NINDS, скликаний у 2007 році [8] для вирішення цих проблем, дійшов висновку, що необхідно набагато більше знань про гетерогенні механізми вторинного пошкодження після ЧМТ. Дослідники дійшли згоди щодо критично важливих аспектів даної проблематики, а саме: що візуалізація та молекулярні біомаркери необхідні для ідентифікації та вимірювання специфічних механізмів пошкодження задля відбору учасників клінічних випробувань, у яких чітко проявляється патологія, на яку спрямована терапія, заради підтвердження впливу досліджуваної сполуки на мішень і для точного налаштування таких важливих питань, як доза, час і тривалість терапії. Хоча протягом останнього десятиліття спостерігалася деяка пауза в проведенні нових клінічних досліджень III фази фармакотерапії ЧМТ, тим не менш, успішне завершення ретельно проведених широкомасштабних обсерваційних досліджень, таких як TRACK-TBI (у США), дослідження CENTER-TBI (у Європі) та інших [9, 10], поставило нас на порозі запуску третього покоління клінічних досліджень черепно-мозкової травми. Вони включатимуть візуалізацію та молекулярні біомаркери, а також почнуть вирішувати такі питання, як визначення цільової аудиторії та фокусування у просторі II фази. У цьому випуску Neurotherapeutics висвітлено багато провідних фармакологічних препаратів-кандидатів для третього покоління досліджень. Ми попросили авторів включити нові ідеї та найновіші думки щодо того, як дослідження третього покоління будуть враховувати уроки останніх 35 років, щоб наблизити нас до обіцянки нейропротекторної терапії суттєво покращити сучасні настанови та алгоритми надання медичної допомоги в усьому спектрі тяжкості травми та її наслідків [11-13]. Статті цього спеціального випуску включають як доклінічні, так і клінічні дослідження, а також тематичні дослідження, присвячені дорослим і дитячим пацієнтам, що охоплюють весь спектр

Рамон Діаз-Аррастія
Ramon.Diaz-Arrastia@pennmedicine.upenn.edu

Патрік М. Кочанек
kochanekpm@pitt.edu

¹ Клінічний дослідний центр вивчення черепно-мозкової травми, Відділення неврології, Університет Пенсільванії, Філадельфія, PA, США.

² Відділення медицини критичних станів, Центр реанімаційних досліджень «Сафар», Університет Піттсбурга, Школа медицини, Дитяча лікарня UPMC у Піттсбурзі, Піттсбург, PA, США.

тяжкості травми. До них також додані роботи, присвячені вивченню гострого та/або відстроченого застосування терапії.

У першій статті Дітріха та його колег [14] описується нещодавня робота над підвищенням ретельності доклінічних досліджень з метою максимізації можливості перенесення терапії, що довела свою ефективність у доклінічних моделях, безпосередньо до ліжка хворого. На превеликий жаль для біомедицини науки, що виходить далеко за межі неврології, в клінічних умовах стало очевидним, що багато позитивних ефектів, продемонстрованих у доклінічних дослідженнях і на ранніх стадіях, виявилися не такими стійкими, як очікувалося. Вони продемонстрували пряму залежність від моделі при перевірці в ретельних багатоцентрових дослідженнях. Тож, проблема досі існує, а ще існує величезна потреба в підвищенні строгості і надійності доклінічних досліджень. Але погодимось, що це - провідний рукопис, присвячений всім без винятку зусиллям останніх 10 років, спрямованим на встановлення високих кваліфікованих стандартів доклінічних досліджень, що забезпечують впевненість у біологічній ефективності сполук-кандидатів, та надають потенційні рекомендації для проведення точних клінічних досліджень у майбутньому. Сюди входить й цінність багатоцентрових доклінічних консорціумів.

Далі команда доктора Борлонгана [15] звертає нашу увагу на важливу проблему, яка ставить під сумнів більшість клінічних досліджень ЧМТ, а саме - на важливу роль психосоціальних стресорів у наслідках черепно-мозкової травми. Разом зі своїми співробітниками він розробив модель бездомності на гризунах, яка продемонструвала, що психосоціальні стреси впливають на рухову функцію після помірною контрольованого впливу на кору головного мозку, і пов'язані вони з дегенерацією білої речовини в мозолистому тілі. Ця робота в доклінічному просторі добре висвітлює потенційні виклики для трансляції терапії, які накладаються численними факторами, пов'язаними з психосоціальними стресами. Причому, немає різниці в тому, чи виникають ці стресові фактори безпосередньо під час травми, чи під час гострого або хронічного одужання. А ще й те, що стреси можуть впливати не лише на поведінкові результати, але й на невропатологію.

Стаття доктора Христоса Лазарідіса та його колег [16], хоча і не зосереджена строго на фармакотерапії, проте оновлює сучасний стан мультимодального нейромоніторингу пацієнтів з тяжкою ЧМТ, як це практикується у провідних відділеннях нейроанестезії та інтенсивної терапії. Мультимодальний нейромоніторинг призначений для виявлення епізодів вторинного ушкодження головного мозку, спричиненого внутрішньочерепною гіпертензією, гіпоксією мозкової тканини або метаболічним кризом. Його головна мета - своєчасне призначення правильної терапії для лікування вторинного ушкодження головного мозку, поки воно ще є оборотним. Це може включати не лише фармакотерапію (вазопресори, осмотичні засоби, протиепілептичні препарати), але й стратегії управління, такі як введення рідин, регулювання вентиляції легень і хірургічні втручання. В роботі дослідників зазначено, що окрім традиційного лікування, яке базується на рекомендаціях, необхідні також нові методи лікування, які спрямовані на ці вторинні пошкодження у відділенні інтенсивної терапії. При цьому буде важливо визначити, як нові методи лікування зможуть пом'якшити розвиток вторинних пошкоджень, та як будуть використовуватися в якості додаткових інструментів

для реагування на ці вторинні пошкодження. Розробка нових методів лікування набряку мозку та/або цереброваскулярної недостатності є чудовими прикладами в цьому відношенні [17, 18], та й інші методи лікування, представлені в цьому випуску, також можуть слугувати цим цілям.

Решта рукописів у цьому томі присвячені деяким провідним препаратам-кандидатам, які мають сильне наукове обґрунтування, що базується на ретельних і відтворюваних дослідженнях на доклінічних моделях. А в більшості випадків ще й мають корисний досвід лікування неврологічних розладів з деякими патофізіологічними особливостями, подібними до ЧМТ. Доктор Сімард і його колеги [19] підсумовують свою роботу за кілька десятиліть з глібенкламідом - блокатором рецепторів сульфонілсечовини, який широко використовується для лікування цукрового діабету. Він вважається перспективним засобом лікування набряку мозку у пацієнтів із забомом головного мозку. Цей підхід, який наразі проходить клінічні випробування на людях, є чудовим прикладом точної медицини, оскільки спрямований на пацієнтів з певним ендотипом ЧМТ, і використовує візуалізаційний біомаркер, як доказ взаємодії з мішенню та фізіологічної ефективності. Далі доктор Магнус Ханссон [20] підсумовує досвід своєї команди та інших дослідників з препаратом NeuroStat. Це нова формула циклоспорину - ще однієї перепрофільованої сполуки, яка націлена на відкриття перехідної пори мітохондріальної проникності. Відзначимо, що цей механізм відмінний від традиційного використання циклоспорину в імуносупресії. Потенційна цінність цього препарату підтверджується великою кількістю ретельних доклінічних даних щодо ЧМТ, в тому числі – дослідницькі роботи на великих тваринних моделях і клінічні випробування на ранній стадії. Доктор Даніель Ласковіц і його команда [21], спираючись на переконливі генетичні докази того, що варіанти аполіпопротеїну Е модифікують численні патофізіологічні механізми, які мають відношення до гострих і хронічних нейродегенеративних процесів, розробили невелике пептидне похідне. Воно легко проникає в центральну нервову систему, має потужний нейропротекторний ефект у доклінічних моделях множинної черепно-мозкової травми, і в даний час знаходиться на ранній стадії клінічних випробувань для лікування внутрішньочерепних крововиливів.

Звертаємо увагу, що ця та інші статті цього випуску висвітлюють напрочуд недавно концепцію таргетування механізмів, які беруть участь у хронічній нейродегенерації після черепно-мозкової травми. Дана концепція значно просунулася в усій галузі завдяки визнанню довготривалих наслідків легкої повторної ЧМТ. У роботі доктора Аделя Хелмі [22] та його команди узагальнено доклінічний та клінічний досвід застосування анакінри, рекомбінантного антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (rHuIL-1ra), який широко використовується для лікування ревматоїдного артриту. Пропонується також використовувати цей препарат в якості перепрофільованої сполуки при тяжкій ЧМТ. Особливо витонченою рисою роботи доктора Хелмі є використання цитокінів, хемокінів та медіаторів запалення, як біомаркерів фармакодинамічної відповіді для документування взаємодії з мішенями та фізіологічної ефективності. Доктор Кларк з колегами [23] підсумовують свою роботу з N-ацетилцистеїном - потужною антиоксидантною молекулою, яка має довгий послужний список досліджень у сфері ЧМТ. Його команда вперше застосувала комбінацію N-ацетилцистеїну з пробенецидом для оптимізації проникнення

в центральну нервову систему, й зрештою представила фармакокінетичні та фармакодинамічні дані, включаючи найсучаснішу метаболоміку спинномозкової рідини, отриману в ході невеликого клінічного дослідження I фази у дітей з тяжкою черепно-мозковою травмою. До речі, ця робота представляє один з перших підходів до розробки комбінованої терапії в клінічному дослідженні тяжкої ЧМТ.

Наступні три доповіді присвячені перепрофільованим пероральним препаратам, які мають значні перспективи, як нейропротекторні засоби при ЧМТ. Ці потенційні перспективи ґрунтуються на переконливому біологічному механізмі, всебічних доклінічних дослідженнях та перших даних клінічних випробувань. В поле зору дослідників увійшли інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статиї), котрі широко застосовуються в клінічній медицині, мають потужну вазопротекторну та протизапальну дію та були широко вивчені на доклінічних моделях ЧМТ. Ранні клінічні дослідження доктора Робертсон та її колег [24] дають змогу припустити, що вони будуть ефективними для людей. Також міноциклін - тетрациклічний антибіотик, який має потужні протизапальні властивості, і широко вивчався на доклінічних моделях. Доктор Бергольд і його команда [25] очолювали значну частину цієї роботи протягом останніх 15 років. Його з колегами дослідження вказують на те, що комбінована терапія є дуже перспективною, особливо щодо потенціалу поєднання міноцикліну з N-ацетилцистеїном, яке, до речі, є темою більш раннього рукопису Кларка і співавторів [23]. Хоча комбінована терапія може становити деякі труднощі для клінічних випробувань на ранній стадії, досвід інших галузей медицини, таких як онкологія та інфекційні захворювання, а також загальновизнана багатогранна патобіологія вторинних пошкоджень після ЧМТ, наочно свідчать, що нейроотравматології доведеться рано чи пізно вирішувати цю проблему. Й, нарешті, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), які широко використовуються для лікування гіпертонії, також є перспективними, як нейропротекторні засоби при черепно-мозковій травмі. Доктори Віллапол, Саймес та їхні колеги [26] є одними з лідерів у вивченні БРА на доклінічних моделях ЧМТ, надаючи обґрунтування для проведення клінічних випробувань на ранній стадії.

Ще дві статті висвітлюють сполуки на ранніх стадіях клінічного розвитку. Доктор Мішель Бодрі зі своєю командою [27] вивчали роль протеазикальпаїну, яку, між іншим, протягом десятиліть вважали причетною до нейродегенерації, включаючи ЧМТ. Він та колеги показали, що різні ізоформи кальпаїну мають різні ефекти на реакцію тканин на травму. Також вони дійшли висновку, що кальпаїн-1 відіграє переважно адаптивну роль, сприяючи синаптичній пластичності, тоді як кальпаїн-2 відіграє переважно дезадаптивну роль, сприяючи нейродегенерації. Специфічний інгібітор кальпаїну-2, розроблений командою доктора Бодрі, є багатообіцяючим у доклінічних моделях, і зараз знаходиться на ранніх стадіях розробки для клінічного застосування. Доктор Вердурн і його колеги [28] узагальнюють великий обсяг даних про нейропротекторні ефекти нейростероїдів, серед них: прегненолон, алопрегненолон, ганаксолон, естрогени і прогестерон. І хоча перші клінічні випробування прогестерону при ЧМТ не були успішними, ці дослідники підкреслюють як

розробку нових препаратів прогестерону та/або його аналогів, так і потенційну цінність інших нейростероїдів з огляду на їхні плейотропні ефекти.

Нарешті, останні дві статті в цьому збірнику представляють роботу, присвячену терапії, спрямованій на нейродегенерацію та/або неврологічну дисфункцію в доклінічних моделях або у пацієнтів з терапією, що застосовується у відстроченій фазі (місяці або роки) після травми. Треба визнати – це надзвичайно гаряча тема в нашій галузі [29- 32]. Доктор Піпер та його колеги [31] надають оновлену інформацію про свою роботу над P7C3 та похідними, виявленими за допомогою неупередженого цільового діагностичного скринінгу великої хімічної бібліотеки. Вони згодом виявилися здатними стабілізувати нікотинамід-аденіндинуклеотид (NAD⁺)/NADH, що призводить до нейропротекторних та пронеїрогенних ефектів. Ця стратегія є досить перспективною в доклінічних моделях, що стосуються широкого спектру нейродегенеративних розладів, включаючи ЧМТ. І хоча ранні дослідження підтвердили користь гострого лікування, проте останні дані свідчать про ефективність й після відтермінованого застосування - навіть через рік після травми. Доктор Кенні та її колеги [32] представляють роботу, спрямовану на неврологічну дисфункцію в хронічній стадії після черепно-мозкової травми, зокрема, використовуючи інгібітор фосфодіестерази-5 силденафіл для поліпшення цереброваскулярної дисфункції. Вони зосередилися на конкретному ендотипі хронічної ЧМТ, а саме на пошкодженні мікросудин головного мозку, використовуючи при цьому візуалізаційні показники цереброваскулярної реактивності (ЦВР), як біомаркер. Вони довели, що інгібітори фосфодіестерази-5, до речі, препарати, які широко застосовуються в медицині для лікування еректильної дисфункції та первинної легеневої гіпертензії, обіцяють пом'якшити деякі дефіцити ЦВР після мозкової травми. Очікується, що вони матимуть сприятливий вплив на когнітивні функції та інші аспекти функціонального результату.

Отже, ми сподіваємося, що рукописи в цьому збірнику передають ентузіазм та надію нейроотравматологів щодо поліпшення результатів після черепно-мозкової травми за допомогою нових методів лікування. А також те, що кілька цікавих сполук просуваються по конвеєру розробки ліків, до яких входять нові хімічні речовини, а також сполуки, що були перепрофільовані. Хоча ми розповіли про багато методів лікування, але розуміємо, що насправді існує безліч інших методів та/або механізмів, які з'являються в якості цікавих та потенційних можливостей для лікування ЧМТ. Сюди входять терапії, спрямовані на деполаризацію, що поширюється [33], фероптоз [34], старіння мікроглії [29, 30], порушення коагуляції [35], мікробіом [36], екзосоми [37], наночастинки з протизапальним вантажем [38], а також терапії, спрямовані на p-тау [39], й клітинні терапії [40-42].

На завершення, ми погоджуємося з сером Вінстоном Черчиллем, який казав, що "успіх вимагає здатності переходити від невдачі до невдачі з незмінним ентузіазмом". Якщо ми продовжимо непохитно вчитися на своїх помилках, з'ясовувати молекулярні механізми, що лежать в основі вторинної черепно-мозкової травми, відкривати нові біомаркери, які дозволять нам контролювати ці механізми, зміцнювати зв'язок між доклінічними та клінічними дослідженнями, а також розробляти інноваційні клінічні випробування захоплюючих терапевтичних засобів, то

недосяжна мета модифікуючої терапії черепно-мозкової травми буде в межах нашої досяжності.

Заяви

Конфлікт інтересів: немає.

Фінансова підтримка: за підтримки U01-NS114140 (RD-A), U01-NS099046 (RD-A), W81XWH-22-C-0139 (RD-A), R01-NS115815 (PMK) та Фонду Чака Нолла (PMK).