

УДК 616.8:615.21

НИКОНОВ В.В., КУРСОВ С.В., ЗАГУРОВСЬКИЙ В.М., ФЕСЬКОВ О.Е., КІНОШЕНКО Є.І., ЯЦИНА Г.С., ШКУРАТ А.М.
Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра медицини невідкладних станів і медицини катастроф, м. Харків, Україна

ПРОБЛЕМИ НЕДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (аналітичний огляд) Частина 2

Резюме. В огляді розглянуто проблему поширеності захворювань, що проявляються розвитком синдрому гострої церебральної недостатності, та найпоширеніші заходи екстреної медичної допомоги, які можуть бути застосовані для врятування життя пацієнтів у найбільш ранні строки виникнення невідкладних станів до забезпечення нейровізуалізації. Проведено аналіз доцільності та ефективності лікувальних заходів, що мають бути вжиті незалежно від головної причини формування синдрому гострої церебральної недостатності на догоспітальному та ранньому госпітальному етапі відповідно до результатів сучасних наукових досліджень та змісту уніфікованих протоколів із надання екстреної медичної допомоги, що розроблені в МОЗ України.

Ключові слова: гостра церебральна недостатність, мозковий інсульт, черепно-мозкова травма, судоми, нейропротекція, екстрена медична допомога.

1.3.6. Усунення судом

Судоми — раптові мимовільні скорочення одного м'язу чи групи м'язів, що зазвичай супроводжуються появою болю, виникають як внаслідок епілептичної активності, так і в результаті інших причин. Коло патології, при якій із великою імовірністю можливе виникнення судом, надзвичайно широке. Наявність судом констатують на тлі:

— епілепсії, тяжкої черепно-мозкової травми (ТЧМТ), мозкового інсульту (МІ), еклампсії, пухлин головного мозку, аневризми мозкових судин, первинної церебральної лімфоми, дитячого церебрального паралічу, абсцесу головного мозку, гірської хвороби, гіпоксії головного мозку будь-якого походження;

— лихоманки Ебола, малярії, сказу, чуми, жовтої лихоманки, інфекційного мононуклеозу, менінгального туберкульозу, енцефалітів;

— гіпопітуїтаризму, діабетичної гіперглікемічної коми, аденоми гіпофіза;

— гіпонатріємії, перегрівання, гіперкальціємії, гіпарпаратиреоїдизму, м'язової дистрофії;

— злоскісної артеріальної гіпертензії, хронічної ниркової недостатності, медулярних ниркових кіст, системного червоного вовчак;

— делірію внаслідок припинення надходження до організму алкоголю, амфетамінової залежності, передозування кофеїну, гіпоглікемії, хімічних опіків, укусів змії, отруєння монооксидом вуглецю, передозування адренергічних бронходилататорів,

інтоксикації парацетамолом, отруєння метанолом та антифризами;

— хвороби Хантінгтона, синдрому Рейе, фенілкетонурії, синдрому Іто, целіакії, синдромів Веста й Айкарді, адренолейкодистрофії, хвороби Краббе, хвороби Бурневілья, синдрому Отахара, синдрому Ленюкса — Гастро та на тлі іншої патології [61, 62].

Епілептичні судоми є результатом короткої епізодичної патологічної синхронізованої активності нейронів кори головного мозку. На сучасному етапі епілепсію розглядають не як одне захворювання, а як неоднорідну групу захворювань, клінічні прояви яких характеризуються наявністю повторних нападів судом. При епілепсії за допомогою ретельного електроенцефалографічного (ЕЕГ) дослідження (або тривалого спостереження) зазвичай реєструють патологічну електричну активність нейронів, що проявляється формуванням комплексів «спайк-хвиля», спайків, гострих хвиль, спалахів тета- та дельта-активності у відповідних зонах

Адреса для листування з авторами:

Ніконов В.В.

E-mail: nikonov_vv@mail.ru

© Ніконов В.В., Курсов С.В., Загуровський В.М., Феськов О.Е., Кіношенко Є.І., Яцина Г.С., Шкурат А.М., 2016

© «Медицина невідкладних станів», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

формування вогнища збудження та патологічної імпульсації, або зазначені комплекси реєструють в усіх відведеннях ЕЕГ (генералізована активність). Проте завжди потрібно пам'ятати: ЕЕГ відбиває не наявність епілепсії, а інтегральний функціональний стан нейронів мозку та може незначно відрізнятися від норми, навіть при наявності частих судомних нападів. Епілептичні напади можуть бути чисто сенсорними та перебігати без моторних порушень [63–65].

Епілепсію констатують у 300–500 випадках на 100 000 населення (0,3–0,5 %). Поширеність епілепсії серед дітей є декілька вищою (5–7 %). У 5–10 % індивідуумів, які дожили до 80 років, протягом життя мав місце хоча б один епілептичний напад. У подальшому ймовірність появи другого нападу становитиме 40–50 %. Близько 50 % осіб серед тих, у кого напад реєструється вперше, мали в минулому менш виражені епілептичні напади. Частота спостереження епілепсії в країнах, що розвиваються, в 3–4 рази більша за ту, що має місце в розвинутих країнах [63, 65, 66].

Неепілептичні судоми за своїм походженням можуть бути вельми різноманітними та зумовлені: неспецифічним підвищенням збудливості сегментарних та супрасегментарних структур центральної нервової системи (ЦНС), дисфункцією нейронів унаслідок ішемії або аноксії мозку, активацією певних структур головного мозку під впливом нейротоксичних речовин, розладнанням функцій нейронів під впливом гормональних, електролітних або інших метаболічних зсувів, розладами механізмів сну та неспання, органічним ураженням головного мозку, наслідком дії психогенних факторів та локальними нейрогенними порушеннями. Неепілептичні судоми не викликаються переривчастою синхронною електричною активністю нейронів мозку й тим відрізняються від епілептичних. Неепілептичні судоми поділяються на соматогенні та психогенні. До останніх належать дисоціативні судоми, довільні судоми (під контролем свідомості) та панічні атаки [63, 64, 67].

Для диференціальної діагностики потрібне спостереження невролога та психіатра, комп'ютерне томографічне дослідження головного мозку, ЕЕГ, оцінка стану компенсації гемодинаміки та зовнішнього дихання, дослідження рівня глікемії, концентрації електролітів у плазмі крові, рівня в крові азотних шлаків, активності печінкових ферментів та рівня аміаку. Вельми специфічним для епілептичної активності є підвищення в плазмі крові протягом 3–4 годин після нападу концентрації пролактину [63, 64, 66].

Загальноновизнаної класифікації епілепсії та епілептичних нападів немає. Проте з практичної точки зору чітко виділяють дві їх категорії:

- 1) первинно-генералізовані (тоніко-клонічні напади та абсанси), для яких характерним є симетричність, відсутність вогнищевих симптомів та втрата свідомості;
- 2) парціальні (прості, складні та вторинно-генералізовані); при простих парціальних нападах свідо-

мість не змінюється, а при інших зміни свідомості або її втрата завжди присутні.

Вторинно-генералізований напад зазвичай починається з парціального нападу, що потім трансформується поширенням судомної активності на всі групи м'язів. Прикладом є напад джексоновської епілепсії, що починається фокально та має тенденцію до генералізації [68–70].

Також епілепсію поділяють на ідіопатичну, симптоматичну та криптогенну. Ідіопатична епілепсія є генетично детермінованою. Як правило, від таких нападів страждає один із батьків хворого. При детальному електрофізіологічному дослідженні можна виявити знижений поріг виникнення судом. Діагноз симптоматичної епілепсії встановлюють, коли чітко ясна причина виникнення судом на тлі головного захворювання ЦНС. Найбільш частими причинами є ТЧМТ, нейроінфекція, уроджена недостатність розвитку головного мозку, мозковий інсульт, кістозно-рубцеві зміни в тканині головного мозку, наявність пухлини. Причину виникнення криптогенної епілепсії визначити неможливо [63, 71].

Зазвичай епілептичні напади ефективно усуваються за допомогою антиепілептичних препаратів. При неепілептичних судамах антиепілептичні препарати не є ефективні (зовсім, або їх дія слабка і короткочасна). Потрібне усунення головної причини судомної активності [63, 71]. Усунення судомної активності завжди потребує максимального виключення тих факторів, що здатні провокувати її маніфестацію [72, 73]. Даремно сподіватися на ефективне усунення судомної активності за допомогою антиепілептичних заходів, якщо хворий піддається впливу тяжкої загальної гіпоксії або тяжко страждає церебральна перфузія (наприклад, напади Моргань — Адамса — Стокса) [74, 75]. В окремих випадках появу судом можуть спровокувати самі протисудомні заходи [76]. Судоми, що виникли на тлі тяжкої гіпонатріємії, навряд чи можна буде ефективно усунути за допомогою карбамазепіну, адже сам карбамазепін сприяє виникненню гіпонатріємії [77–79]. Для усунення судом, що виникли внаслідок гіпоглікемії, найефективнішим заходом буде швидке внутрішньовенне введення розчину глюкози, проте не констатуватиметься чіткої тривалої позитивної дії жодного антиепілептичного препарату [80, 81].

Отже, протисудомна терапія повинна включати всі заходи, що мають сприяти відновленню достатнього постачання мозку киснем та енергетичними субстратами, а також нормалізацію водно-електролітного, кислотно-лужного стану, зменшення патологічної дії чинників ендогенної або екзогенної інтоксикації. Завжди потрібно намагатися забезпечити:

- прохідність дихальних шляхів, оксигенотерапію або штучну вентиляцію легенів (бажано з додатковою оксигенацією);
- профілактику аспірації вмісту порожнини рота до трахеобронхіального дерева;

— усунення артеріальної гіпотензії за допомогою внутрішньовенного введення сольових розчинів та інфузії симпатоміметиків;

— усунення артеріальної гіпертензії, якщо систолічний тиск перевищує 220 мм рт.ст. та/або діастолічний тиск перевищує 120 мм рт.ст.;

— нормалізацію серцевого ритму; важно не намагатися забезпечити відновлення нормального синусового серцевого ритму, а намагатися усунути тяжку брадикардію (атропін, бета-адреноміметики) або тяжку тахікардію (кордарон, лідокаїн);

— контроль рівня глікемії та негайне введення концентрованих розчинів глюкози при виявленні гіперглікемії;

— усунення ознак тяжкого зневоднення за допомогою ізотонічного розчину натрію хлориду;

— обмеження надмірної рухової активності;

— відмову від введення заходів, що можуть провокувати судомну активність (дихальні аналептики — кордіамін, сульфокамфокаїн, лобелін, цититон, бемегрид; ноотропи рацетамового ряду — пірацетам; метил- та алкілксантини — еуфілін, кофеїн, пентоксифілін; нейролептики, якщо вводяться без протисудомних препаратів; антагоністи дофаміну — метоклопрамід; препарати кальцію, якщо свідчення про велику імовірність наявності гіпокальціємії відсутні; уникати використання місцевих анестетиків у дозах, що близькі до вищих разових) [82–84].

Застосування антиконвульсантів в Україні регламентується наказом № 350 МОЗ України (13.07.2005) «Протокол лікування епілепсії, епілептичних синдромів» [85] та наказами про уніфіковані протоколи ЕМД [15–17]¹. До основних принципів лікування епілепсії й епілептичних синдромів відносять: індивідуальність, комплексність, безперервність, тривалість, спадкоємність. До основних груп антиепілептичних препаратів належать: 1) карбамазепін — доза 10–20 мг/кг/добу; 2) вальпроати — 20–30 мг/кг/добу; 3) сукциніміди — 15–20 мг/кг/добу; 4) топірамаат — 3–6 — (9) мг/кг/добу; 5) ламотриджин — 1–5 — (10) мг/кг/добу; 6) габапентин — доза 5–10 — (30) мг/кг/добу; 7) бензодіазепіни — доза 0,03–0,1 мг/кг/добу; 8) барбітурати — доза 2–4 мг/кг/добу; 9) гідантоїни — доза 5–7 мг/кг/добу [85]. Проте для надання ЕМД при МІ, ТЧМТ та гіпертонічному кризі для усунення судом рекомендовано введення діазепаму та магнію сульфату [15–17]. Дія магнію сульфату реалізується через блокаду рецепторів збуджуючих амінокислот (NMDA, AMPA) і таким чином зменшується ефект ексайтотоксичності [63, 71, 73]. Для усунення судом, що виникли на тлі тяжкої гіпоксичної енцефалопатії (странгуляційна асфіксія, випадкове утоплення або занурення у воду), припускається застосування тіопенталу натрію. При утопленні також припускається застосування оксиду натрію [15–17].

¹ Див. список літератури в частині 1 («Медицина невідкладних станів», 2016, № 1).

1.3.7. Усунення психомоторного збудження

Психомоторне збудження — один з найпоширеніших розладів, що можна спостерігати у хворих, які знаходяться в критичних станах, що потребує негайного усунення. Психомоторне збудження, як і судоми, можна спостерігати при дуже широкому колі патології. Воно зустрічається не тільки при безпосередньому ураженні ЦНС, як то внаслідок ТЧМТ чи на тлі МІ, але й в умовах загального зниження транспорту кисню в організмі, наприклад в умовах гіповолемічного або септичного шоку [86–88]. Найбільш часто появу психомоторного збудження констатують в умовах:

— ТЧМТ, МІ, менінгіту, еклампсії;

— гострої дихальної недостатності, що прогресує, коли у хворого зберігаються ознаки свідомості;

— вживання опіатів та опіоїдів, на тлі алкогольної інтоксикації та абстинентного алкогольного синдрому, вживання кокаїну та кокаїнової абстиненції, вживання амфетаміну та «гвинтів», що містять ефедрин, інтоксикації в результаті укусів павуків (чорна вдова);

— гіпертиреозу та на тлі тиреотоксичного кризу, гіпоглікемічних станів;

— гіповолемічних видів шоку, кардіогенного шоку, тампонади серця, септичного шоку;

— сказу, лихоманки Денге, ВІЛ-інфекції;

— гострого токсичного гепатиту, цирозу печінки, хронічного алкогольного гепатиту, хронічного захворювання нирок;

— шизофренії, делірію будь-якого походження, агорафобії;

— гіпонатріємії, респіраторного алкалозу [89, 90].

Основними механізмами виникнення психомоторного збудження є масивне вивільнення у кров катехоламінів та початок їх проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр, масивне вивільнення в головному мозку збуджуючих медіаторів (глутамату, дофаміну) при гострому пошкодженні головного мозку будь-якого походження [90–92]. Ще одною причиною може бути утворення патологічних нейромедіаторів, що забезпечують реалізацію нефізіологічних ефектів, які зустрічається в умовах печінкової дисфункції або в умовах надходження до організму токсичних сполук, що втручаються в процеси нейротрансмісії (отруєння амфетамінами, кокаїном, баклофеном, дітиламідом лізергінової кислоти та ін.) [93–95].

Для припинення психомоторного збудження широко використовують насамперед нейролептики, що виявляють антагонізм до ефектів дофаміну (аміназин, левомепромазин, клопиксолу асуфаз та ін.). Проте зазначені заходи зазвичай призначають психіатричним хворим і при повній впевненості в походженні збудження та прозорості діагнозу. Якщо діагноз не є ясным і має місце потреба в проведенні негайної нейровізуалізації та інших методів дослідження, найкраще обмежитися застосуванням бензодіазепінових транквілізаторів. Терапія нейролептиками, що проявляють антагонізм не тільки

ки щодо дофаміну, а й до реалізації адренергічних механізмів, є небезпечною в плані високого ризику зниження судинного тону, а разом і ефективного церебрального перфузійного тиску. Застосування ж нейролептиків у низьких дозах може сприяти парадоксальному посиленню психомоторного збудження [96–98]. Отже, згідно зі змістом протоколів МОЗ України, що стосуються надання ЕМД пацієнтам із синдромом гострої церебральної недостатності (СГЦН), при усуненні психомоторного збудження рекомендується користуватися препаратами бензодіазепінового ряду [15–17].

1.3.8. Неспецифічні заходи детоксикації

Неспецифічні заходи детоксикації у хворих із проявами СГЦН зазвичай застосовують при підозрі на гостре отруєння. Тоді вони включають: 1) обробку шкіри — за умов наявних або потенційно можливих ознак перебування на її поверхні токсичної речовини та/або інформації про інтрадермальний шлях надходження отрути до організму; 2) обробку слизових оболонок ротової порожнини — за умов наявних або потенційно можливих ознак перебування на їх поверхнях токсичної речовини та/або інформації про пероральний шлях надходження отрути до організму; 3) обробку слизових оболонок очей — за умов наявних або потенційно можливих ознак перебування на слизових оболонках очей токсичної речовини та/або інформації про інтракон'юнктивальний шлях надходження отрути до організму; 4) санацію шлунка (зондову або беззондову) — за умов наявних або потенційно можливих ознак перебування у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту токсичної речовини та/або інформації про пероральне надходження отрути до організму; 5) санацію кишечника із застосуванням антидотних препаратів та ентеросорбентів (зондовий лаваж, очищувальна клізма) — за умов наявних або потенційно можливих ознак перебування у нижніх відділах шлунково-кишкового тракту токсичної речовини та/або інформації про інтестинальний шлях надходження отрути до організму; 6) інфузійну терапію, що забезпечує як мінімум зменшення концентрації токсичних речовин у плазмі крові [15]. Завдяки найбільшій поширеності випадків гострих отруєнь з ентеральним шляхом надходження токсичних речовин до організму промивання шлунка та використання ентеросорбентів є, відповідно, найбільш частими неспецифічними заходами детоксикації, що використовуються в процесі надання ЕМД.

Всупереч вельми поширеним уявленням про те, що на етапі ЕМД при гострих отруєннях зондове промивання шлунка є обов'язковим заходом інтенсивної терапії та повинне виконуватися якомога раніше, ще Джордже Могош попереджав, що цей метод неспецифічної детоксикації, який певними фахівцями сприймається навіть як «фельдшерський», часто сам по собі несе суттєву загрозу життю постраждалого. Дж. Могош (1984) підкреслює, що відносними протипоказаннями для негайного про-

мивання шлунка можуть бути: психомоторне збудження, судомна активність, відсутність безпечних умов для маніпуляції, категорична відмова пацієнта, тяжка кардіоваскулярна або тяжка дихальна недостатність у пацієнта. Насильницьке введення зонда до шлунка, якщо постраждалий свідомо або несвідомо опирається, суттєво загрожує травмі стравоходу із його перфорацією, що ускладнюється шоком, медіастинітом, напруженим пневмотораксом, сепсисом та поєднується із несприятливими кінцевими результатами лікування [99, 100]. Наказом № 34 МОЗ України (2014) у розділі «Гострі отруєння», на нашу думку, цілком справедливо й чітко вказано на те, що «небезпечно промивання шлунка в пацієнтів у стані збудження, без свідомості, при отруєнні корозивними речовинами, бензином, при ознаках шлунково-кишкової кровотечі». У таких випадках на етапі ЕМД маніпуляцію виконати практично неможливо. Проведення слід забезпечити в реанімаційній залі відділення невідкладної медичної допомоги [15, 101].

1.3.9. Застосування антидотів

Найбільш частою причиною формування СГЦН унаслідок гострих отруєнь є вживання рідин, що містять етанол, а також застосування психотропних препаратів. За даними ВІТ загального профілю багатопрофільної лікарні швидкої медичної допомоги, що отримані протягом 2009–2013 рр., серед тих, кого було доставлено до реанімаційної зали в непридатному стані, розвиток коми було зумовлено вживанням етанолу в 6,5–8,0 % випадків (тут і далі даються відсотки від загальної кількості хворих, яким надавали допомогу в реанімаційній залі). У 2,2–3,3 % випадків причиною розвитку коми було вживання баклофену. В 1,2–1,9 % випадків кома розвилася внаслідок вживання медикаментів, що містять кодеїн. Це й є основні причини гострих отруєнь, що ускладнилися комою. Примітно, що за цей період жодного разу не було зареєстровано гострих отруєнь із суїцидальною метою. Отже, головною метою постраждалих було досягнення ейфорійного та тимоаналептичного ефекту при алкогольно-наркотичному сп'янінні. Такий ефект ніколи не досягається при вживанні нейролептиків (великих транквілізаторів), бензодіазепінових транквілізаторів, снодійних заходів. Зараз отруєння такими медикаментами практично не зустрічаються. Прямих антидотів до етанолу та баклофену (та інших ГАМКергічних препаратів) немає. Таким чином, найбільш актуальним на етапі ЕМД та ранньому госпитальному етапі є застосування налоксону, що протидіє всім опіатам та опіоїдам [102–104]. Симптомами передозування налоксону є: нудота, блювання, артеріальна гіпертензія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, зупинка серця, набряк легенів. У зв'язку з цим в анестезіології та інтенсивній терапії налоксон спочатку використовувався вкрай обережно та початкова доза становила 0,4 мг препарату. У процесі накопичення досвіду було встановлено, що насправді загрозові ускладнення зустрічаються вкрай не-

часто. Згідно з наказом № 24 (2005) МОЗ України, спочатку було затверджено можливість негайного використання 1,2 мг налоксону, а потім, згідно з наказом № 34 (2014), дозволено залежно від ситуації та забезпечення, застосувати препарат у дозі 0,4–2,0 мг із можливістю повторного введення. У листопаді 2015 р. Food and Drug Administration США було схвалено інтраназальне застосування налоксону в дозі 4 мг. Дія реалізується також швидко, як і при внутрішньовенному введенні. При внутрішньовенному та при інтраназальному введенні пік дії препарату настає через 5–10 хвилин після застосування. Тривалість дії може коливатися в межах 20–60 хвилин. Налоксон використовують як із лікувальною, так і з діагностичною метою при отруєннях невідомою речовиною [15, 104, 105].

1.3.10. Використання нейропротекторів

Нейропротекція — це комплекс заходів, що спрямовані на покращення біохімічних та відновлювальних спроможностей нейронів або всієї нервової тканини. Насправді всі лікувальні заходи, що було висвітлено в підрозділах, які подано в огляді вище, і є нейропротекцією. Проте під цим терміном частіше розуміють застосування певних груп фармакологічних препаратів, що сприяють зниженню тяжкості гіпоксичних, вільнорадикальних, токсичних та інших уражень нервової тканини при різноманітних патологічних процесах, а також позитивно впливають на регенераторні процеси в нейронах, відновлення їх функцій та зменшення тяжкості неврологічного дефіциту загалом [106]. Традиційно нейропротекцію поділяють на первинну та вторинну. Первинна нейропротекція спрямована на пригнічення реакцій глутаматно-кальцієвого каскаду, що актуальна протягом перших 72 годин від початку гострого пошкодження головного мозку. Найкраще, коли її починають проводити із перших хвилин після виникнення захворювання або травми. Вторинна нейропротекція спрямована на пригнічення активації вільнорадикальних пошкоджень, цитокінових механізмів та механізмів апоптозу. Заходи вторинної нейропротекції стають актуальними дещо пізніше — через 6–12 годин після пошкодження нейронів, проте мають проводитися протягом перших 7 діб захворювання [107–109].

Проте ще й досі серйозних доводів доказової медицини на користь використання нейропротекторних препаратів немає. Першим препаратом з ефектом блокування рецепторів збуджуючих амінокислотних нейромедіаторів, дію якого вивчали при проведенні багаточетрових досліджень у хворих з МІ, став дексторфан. Проте роботу було призупинено у зв'язку з великою кількістю несприятливих побічних реакцій, що включали в основному розвиток галюцинацій, ажитації та артеріальної гіпотензії [110]. Вивчення ефектів іншого блокатора NMDA-рецепторів селфотелу також було швидко зупинено у зв'язку з тим, що летальність серед хворих, які його отримували, виявилася значно вищою,

ніж серед тих, кому вводилося плацебо [111]. Аналогічну долю мав препарат церестат [112]. Велике дослідження, що мало на меті вивчення лікувальних ефектів антагоніста NMDA-рецепторів GV150526 та включало результати його застосування в 1367 пацієнтів, показало добру переносимість препарату, проте потягом 3 місяців вірогідного покращення у хворих не відбувалося. Інших великих досліджень, що були присвячені вивченню нейропротекторних ефектів NMDA-антагоністів, не заплановано [113].

Іншим препаратом, що проявляє антагонізм до NMDA-рецепторів та до того ж має найменшу кількість несприятливих побічних ефектів, є сірчанокисла магнезія. Магнію сульфат, як було встановлено, здатний зменшувати тяжкість ішемічного пошкодження через зростання регіонарного кровопостачання, антагонізму до потенціалзалежних кальцієвих каналів та блокування NMDA-рецепторів [114]. На сучасному етапі тільки магнію сульфат розглядається як істинний нейропротектор експертами МОЗ України, які розробляли протоколи надання ЕМД при невідкладних станах. Проте в останньому дослідженні чіткого підтвердження покращення стану свідомості у хворих, які отримували терапію сульфатом магнію, через 90 діб після розвитку інсульту не одержано [115].

Альтернативний шлях зменшення тяжкості глутаматної ексцитотоксичності полягає не в блокуванні відповідних рецепторів, а в обмеженні звільнення збуджуючих медіаторів в умовах гострого пошкодження ЦНС. Одним із таких заходів є антагоніст опіюїдних рецепторів налмефен. Та на третій стадії дослідження клінічної вигоди від його застосування у хворих на МІ підтверджено не було [116]. Невдалою також виявилася спроба обмежити звільнення глутамату за допомогою агоніста ГАМКергічних рецепторів хлометіазолу. Летальність серед хворих на МІ, яким призначався цей препарат, виявилася вищою, ніж при призначенні плацебо [117].

На думку вітчизняних вчених, найбільший потенціал мають нейропротекторні заходи, дія яких реалізується через стимуляцію центральних холінергічних механізмів (цитиколін (цераксон, нейроксон), гліатилін), та антигіпоксанти, створені на основі похідних бурштинової кислоти. Провідним механізмом дії цераксону є забезпечення збереження нейрональних мембран через підтримку нормального рівня кардіоліпіну та сфінгомеліну, активацію синтезу фосфатидилхоліну, глутатіону та нормалізація активності натрієво-калієвої помпи. Гліатилін містить холіну альфосцерат, що в організмі швидко перетворюється на холін та гліцерофосфат. Холін позитивно впливає на нейротрансмісію, а гліцерофосфат бере участь у синтезі мембранного фосфоліпіду. Гліатилін покращує кровообіг у головному мозку та сприяє відновленню свідомості у хворих із травматичними пошкодженнями [109, 118]. Похідні бурштинової кислоти (мексидол, цитофлавін, реамберин) на сьогодні оцінюються як найбільш потужні антигіпоксанти, що до того ж

мають властивість обмежувати тяжкість вільнорадикальних ушкоджень. В умовах циркуляторної, респіраторної, гемічної гіпоксії стимуляція сукцинатзалежного утворення енергії є найперспективнішим шляхом зберігання життєздатності нейронів. Препарати бурштинової кислоти не використовуються для лікування хворих у країнах Західної Європи, Північної Америки, Австралії та Японії. Інформація про них зовсім відсутня в зарубіжних наукових літературних оглядах. Проте клініцисти України, Російської Федерації та Білорусії наполягають на наявності позитивних ефектів їх застосування у хворих із СГЦН різного походження. Можливо, що для більшого поширення використання зазначених заходів потрібно проведення масштабних клінічних багатоцентрових досліджень [119, 120].

Висновки з аналітичного огляду

Патологія головного мозку надзвичайно поширена на сучасному етапі в усіх країнах світу та клінічно часто проявляється розвитком СГЦН, що включає порушення свідомості різноманітного характеру, утворення парезів і паралічів, розлади чутливості, судомний синдром, центрогенні розладнання функції зовнішнього дихання та судинного тону, центрогенну гіпертермію та інші ознаки порушення функціонування ЦНС. Найбільш часто СГЦН формується на тлі судинних захворювань головного мозку. Саме вони є найпоширенішою причиною розвитку в пацієнтів коматозного стану на догоспітальному етапі.

Оскільки нейрони є клітинами, що надзвичайно чутливі до нестачі кисню, для запобігання катастрофічно швидкій втраті їх функцій та повної загибелі при виникненні СГЦН заходи ЕМД повинні бути застосовані якомога раніше. В умовах відсутності негайного встановлення чіткого діагнозу (нейровізуалізації) допомога хворим ґрунтується на принципах недиференційної терапії — комплексі лікувальних заходів, що, мабуть, і має бути застосований для кожного пацієнта, незалежно від походження патології з високою вірогідністю одержання позитивного результату та мінімальним ризиком негативного впливу на перебіг процесу та організм хворого.

Обов'язкові заходи недиференційної терапії при наданні ЕМД, що регламентовані наказами МОЗ України, ґрунтуються на останніх результатах досліджень доказової медицини із дотриманням принципів безпеки для пацієнтів із проявами СГЦН. Усі заходи ЕМД у протоколах МОЗ детально обґрунтовані. Зміст протоколів збігається із змістом аналогічних протоколів та міжнародних рекомендацій, що виконуються в країнах Європейського Союзу та країнах Північної Америки.

Заходи недиференційної терапії у хворих із СГЦН відповідають сучасним принципам захисту головного мозку та побудовані насамперед на покращенні мозкової оксигенації через усунення дихальної недостатності, підтримці ефективної церебральної перфузії, на збереженні енергопостачання,

утворенні охоронного гальмування ЦНС та усуненні судомної активності та елементарній детоксикації. У протоколах не підтримують застосування нейропротекторних фармакологічних препаратів, як провідну лінію корекції метаболізму нейронів головного мозку, проте ніхто не забороняє їх використання як додаткового компонента ЕМД та інтенсивної терапії в умовах спеціалізованої медичної допомоги.

Проведення клінічних наукових досліджень має відбуватися в межах дії міжнародних рекомендацій та протоколів МОЗ України. Ще й досі найбільш реальним шляхом покращення результатів лікування пацієнтів із СГЦН залишаються ретельне виконання визнаних принципів захисту головного мозку, удосконалення діагностичних заходів та широке впровадження методів сучасного моніторингу з метою своєчасного виявлення та адекватної корекції порушень функцій ЦНС та інших систем організму хворого.

Список літератури

61. Krucik G. What causes seizures? 77 possible conditions / G. Krucik // *Healthline (електронний ресурс)*. Healthline Networks, Inc., 2015 / Режим доступу: <http://www.healthline.com/symptom/seizures>
62. Adamolekun B. Seizure Disorders / Bola Adamolekun / Brain, Spinal Cord, and 62. Nerve Disorders // *Merck Manuals (електронний ресурс)*. Merck Sharp & Dohme Corp., 2015 / Режим доступу: <http://www.merckmanuals.com/home/brain-spinal-cord-and-nerve-disorders/seizure-disorders/seizure-disorders>
63. Ko D.Y. Epilepsy and Seizures / D.Y. Ko // *Medscape (електронний ресурс)*, Jun 30 2015 / Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/1184846-overview#a5>
64. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R.S. Fisher, B.W. van Emde, W. Boas et al. // *Epilepsia*. — 2005 Apr. — Vol. 46. — P. 470-472.
65. Зенков Л.П. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Л.П. Зенков. — Таганрог: Изд-во Таганрог. гос. радиотех. ун-та, 1996. — 358 с.
66. Hauser W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota / W.A. Hauser, J.F. Annegers // *Mayo Clin. Proc.* 1996. — Jun. — Vol. 71. — P. 576-586.
67. Tkach I.S. Эпилепсия. Причины, симптомы и признаки, диагностика и лечение патологии / И.С. Ткач // *Polismed.com (електронний ресурс)*. Опубл.: 03.07.2014; дополнено: 03.07.2014 / Режим доступу: <http://www.polismed.com/articles-ehpilepsija-prichiny-simptomy-i-priznaki-diagnostika.html>
68. Luders H., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification / H. Luders, J. Acharya, C. Baumgartner et al. // *Epilepsia*. — 1998 Sep. — Vol. 39. — P. 1006-1013.
69. Engel J. Jr. Report of the ILAE classification core group / J. Jr Engel // *Epilepsia*. — 2006 Sep. — Vol. 47. — P. 1558-1568.
70. Wolf P. Basic principles of the ILAE syndrome classification / P. Wolf // *Epilepsy Res.* — 2006 Aug. — Vol. 70, Suppl. 1. — S. 20-26.
71. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009 / A.T. Berg, S.F. Berkovic, M.J. Brodie et al. // *Epilepsia*. — 2010 Apr. — Vol. 51. — P. 676-685.
72. A full life for everyone affected by epilepsy // *Epilepsy Society (електронний ресурс) annual report and accounts for the year ending 31 March 2014* / Режим доступу: <http://www.epilepsysociety.org.uk/impact-report-2014#.Vh-p0Pntmko>
73. Badii Ch. Brain Hypoxia / Chitra Badii, Marijane Leonard // *Healthline (електронний ресурс)*. Published on 6 Oct 2015 / Режим доступу: <http://www.healthline.com/health/cerebral-hypoxia#Overview1>

73. Rubaj A. The epileptogenic effect of seizures induced by hypoxia: the role of NMDA and AMPA/KA antagonists / A. Rubaj, W. Zgodziński, M. Sieklucka-Dziuba // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2003 Jan. — Vol. 74, № 2. — P. 303-311.
74. Stokes-Adams Syndrome // *MDGuidelines* (электронный ресурс). CPT copyright 2012 American Medical Association / Режим доступа: <http://www.mdguidelines.com/stokes-adams-syndrome>
75. Daubert J.P. Third-Degree Atrioventricular Block / J.P. Daubert, A.C. Corsello // *eMedicine*. Eds. Robert Fowles et al., 14 Jun 2002; *Medscape* (электронный ресурс), 28 Oct 2004 / Режим доступа: <http://emedicine.com/med/topic3361.htm>
76. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review / J. Bauer // *Acta Neurol. Scand.* — 1996 Dec. — Vol. 94, № 6. — P. 367-377.
77. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review / T. Van Amelsvoort, R. Bakshi, C.B. Devaux et al. // *Epilepsia*. — 1994 Jan — Feb. — Vol. 35. — P. 181-188.
78. Gandelman M.S. Review of carbamazepine-induced hyponatremia / M.S. Gandelman // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 1994 Mar. — Vol. 18. — P. 211-233.
79. Salawu F. Hyponatraemia during Low-Dose Carbamazepine Therapy / F. Salawu, A. Danburam // *Annals of African Medicine*. — 2007. — Vol. 6, № 4. — P. 207-208.
80. Brennan M.R. Case Study: Seizures and Hypoglycemia / M.R. Brennan, F.W. Whitehouse // *Clinical Diabetes*. — 2012 Jan. — Vol. 30. — P. 23-24. — doi: 10.2337/diaclin.30.1.23.
81. Imad H. Hypoglycemia and risk of seizures: A retrospective cross-sectional study / H. Imad, J. Zelano, E. Kumlien // *European Journal of Epilepsy*. — 2015. — Vol. 25. — P. 147-149.
82. Эди М.Ж. Противосудорожная терапия: Пер. с англ. / М.Ж. Эди, Дж.Х. Тайпер. — М.: Медицина, 1983. — 384 с.
83. Карлов В.А. Эпилепсия / В.А. Карлов. — М.: Медицина, 1990. — 336 с.
84. Goldenberg M.M. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures. Etiology, Diagnosis, and Treatment / M.M. Goldenberg // *A Peer-Reviewed Journal for Managed Care & Hospital Formulary Management*. — 2010 Jul. — Vol. 35, № 7. — P. 392-415.
85. Наказ № 350 МОЗ України (13.07.2005) «Протокол лікування епілепсії, епілептичних синдромів».
86. Ribbers G.M. Akathisia — rare cause of psychomotor agitation in patients with traumatic brain injury: Case report and review of literature / Janet E. Wielenga-Boiten, Gerard M. Ribbers // *Journal of Rehabilitation Research & Development*. — 2012. — Vol. 49, № 9. — P. 1349-1354.
87. Lai T.W. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection / Ted Weita Lai, Shu Zhang, Yu Tian Wang // *Progress in Neurobiology*. — 2014 Apr. — Vol. 115. — P. 157-188.
88. Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy / Neera Chaudhry, Ashish Kumar Duggal // *Advances in Medicine* (электронный ресурс), 2014, Article ID 762320 / Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/762320>
89. Krucik G. What causes agitation? 44 possible conditions / G. Krucik // *Healthline* (электронный ресурс). Healthline Networks, Inc., 2015 / Режим доступа: <http://www.healthline.com/symptom/agitation>
90. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit / Juliana Barr, Gilles L. Fraser, Kathleen Puntillo et al. // *Critical Care Medicine*. — 2013. — Vol. 41. — P. 263-306.
91. The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in frontotemporal dementia / S. Engelborghs, E. Vloberghs, N. Le Bastard et al. // *Neurochem. Int.* — 2008 May. — Vol. 52, № 6. — P. 1052-1060.
92. Drugs and Supplements: Epinephrine (Injection Route). Side Effects // *Mayo Clinic* (электронный ресурс). Portions of this document last updated: Oct. 01, 2015 / Режим доступа: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/epinephrine-injection-route/side-effects/drg-20072429>
93. Lewis M. The Neurology of Liver Failure / M. Lewis, P.D. Howdle // *Oxford Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 96. — P. 623-633.
94. Aromatic Amino Acid Metabolism during Liver Failure / Cornelis H.C. Dejong, Marcel C.G. van de Poll, Peter B. Soeters et al. // *Journal of Nutrition*. — 2007. — Vol. 137, № 6. — S. 1579-1585.
95. LSD Overdose Symptoms and Treatment / Alcohol and Drug Information, Facts, and Statistics // Project Know. Understanding Addiction (электронный ресурс), 2015 / Режим доступа: <http://www.projectknow.com/research/lsd/>
96. Are Low Doses of Antipsychotics Effective in the Management of Psychomotor Agitation? A Randomized, Rated-Blind Trial of 4 Intramuscular Intervention / C. Mantovani, C.M. Labate, A. Sponholz et al. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. — 2013. — Vol. 33, № 3. — P. 1-7 / Режим доступа: http://www.researchgate.net/publication/236266452_Are_Low_Doses_of_Antipsychotics_Effective_in_the_Management_of_Psychomotor_Agitation_A_Randomized_Rated-Blind_Trial_of_4_Intramuscular_Interventions
97. Психомоторное возбуждение / Психическое здоровье // *EuroLab. Медицинский портал* (электронный ресурс) / Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/mental-health/3727/3727/31808/>
98. Moller M.D. Side Effects of Antipsychotic Medications: Understanding the Variables / M.D. Moller // *Medscape* (электронный ресурс). CME Released: 06.10.2009; Valid for credit through 06.10.2010 / Режим доступа: <http://www.medscape.org/viewarticle/703934>
99. Могош Дж. Острые отравления / Дж. Могош (пер. с рус. м.). — Бухарест, 1984. — 580 с.
100. Комаров Б.Д. Повреждения пищевода / Б.Д. Комаров, Н.Н. Канишин, М.М. Абакумов. — М.: Медицина, 1981. — 175 с.
101. Закон України «Про екстрену медичну допомогу» // *Відомості Верховної Ради*. — 2013. — № 30. — С. 340.
102. Диагностика и тактика оказания помощи пациентам с острыми отравлениями нейротропными ядами на догоспитальном и раннем госпитальном этапе / В.В. Никонов, С.В. Курсов, В.И. Иевлева и др. // *Медицина невідкладних станів*. — 2014. — № 2(57). — С. 159-163.
103. Аспекти механізмів, клінічної картини та інтенсивної терапії отруєння баклофеном / С.В. Курсов, В.І. Ієвлева, М.В. Лизогуб та ін. // *Медицина невідкладних станів*. — 2010. — № 5(30). — С. 108-111.
104. Stephens E. Opioid Toxicity / E. Stephens // *Medscape* (электронный ресурс). Updated: November 23, 2015 / Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/815784-overview>
105. Наказ № 24 МОЗ України (17.01.2005) «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «медицина невідкладних станів». Підрозділи: 1.24. Наркотична кома; 1.29. Отруєння невідомою речовиною.
106. Мельникова В.Е. Нейропротекция при ишемии головного мозга / В.Е. Мельникова, А.А. Шмонин // *Фарматека*. — 2012. — № 9. — С. 36-42.
107. Гусев Е.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / Е.И. Гусев // *EuroLab. Медицинский портал* (электронный ресурс) / Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/45783/>
108. Беленичев И.Ф. Современные направления нейропротекции в терапии острого периода патологии головного мозга различного генеза / И.Ф. Беленичев, Н.В. Бухтиярова, Д.А. Середя // *Медицина невідкладних станів*. — 2010. — № 2(32). — С. 76-86.
109. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И.С. Евтушенко // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2013. — № 3. — С. 20-27.
110. Albers G.W. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. Dextrorphan Study Group / G.W. Albers, R.P. Atkinson, R.E. Kelley, D.M. Rosenbaum // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26, № 2. — P. 254-258.
111. Termination of Acute Stroke Studies Involving Selfotel Treatment. ASSIST Steering Committee / S.M. Davis, G.W. Albers, H.C. Diener et al. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349, № 9044. — P. 32.
112. Lees K.R. Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke / K.R. Lees // *Neurology*. — 1997. — Vol. 49, № 5, Suppl. 4. — S. 66-69.
113. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial / R.L. Sacco, J.T. De Rosa, E.C. Haley et al. // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285, № 13. — P. 1719-1728.

114. Muir K.W., Lees K.R. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke / K.W. Muir, K.R. Lees // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29, № 5. — P. 918-923.

115. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke / J.L. Saver, S. Starkman, M. Eckstein et al. // *New England Journal of Medicine*. — 2015. — Vol. 372, № 6. — P. 528-536.

116. Clark W.M. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy study. The Cervene Stroke Study Investigators / W.M. Clark, E.C. Raps, D.C. Tong, R.E. Kelly // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31, № 6. — P. 1234-1239.

117. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results / P. Lyden, A. Shuaib, K. Ng et al. // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 122-128.

118. Мищенко В.Н. Глиатилин в лечении больных в восстановительном периоде мозгового инсульта / В.Н. Мищенко, И.А. Лапина // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2011. — № 5(43). — С. 5-9.

119. Мельникова В.Е. Нейропротекция в вопросах и ответах / В.Е. Мельникова // *Медицинский вестник*. — 2012. — № 8(585). — С. 6.

120. Шевченко Л.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами / Л.А. Шевченко, Р.В. Кривошеев, В.А. Евдокимов // *Оригинальные исследования*. — 2006. — № 2(6). — С. 88-92.

Отримано 16.12.15 ■

Никонов В.В., Курсов С.В., Загуровский В.М., Феськов А.Э., Киношенко Е.И., Яцына Г.С., Шкурят А.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра медицины неотложных состояний и медицины катастроф, г. Харьков, Украина

Nikonov V.V., Kursov S.V., Zahurovskiy V.M., Feskov O.E., Kinoshenko Ye.I., Yatsyna H.S., Shkurat A.M.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine, Kharkiv, Ukraine

**ПРОБЛЕМЫ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(аналитический обзор)
Часть 2**

**NON-DIFFERENTIAL THERAPY PROBLEMS IN PATIENTS WITH
ACUTE CEREBRAL DYSFUNCTION SYNDROME
(Analytic Review)
Part 2**

Резюме. В обзоре представлены проблема распространенности заболеваний, которые проявляются развитием синдрома острой церебральной недостаточности, и наиболее часто используемые мероприятия экстренной медицинской помощи, которые могут быть предприняты для спасения жизни пациентов в самых ранних сроках возникновения неотложных состояний до обеспечения нейровизуализации. Сделан анализ необходимости проведения и эффективности лечебных мероприятий, которые должны быть задействованы независимо от главной причины формирования синдрома острой церебральной недостаточности на догоспитальном и раннем госпитальном этапах в соответствии с результатами современных научных исследований и содержанием унифицированных протоколов по оказанию экстренной медицинской помощи, разработанных в МЗ Украины.

Summary. This review presents the problem of the prevalence of diseases that manifest themselves by the development of acute cerebral dysfunction syndrome, and the most common measures of emergency medical care, which can be used to save the lives of patients at the earliest stages of emergencies before neuroimaging. There has been performed the analysis of the feasibility and effectiveness of remedial measures to be used independently of the main cause of acute cerebral dysfunction syndrome in the prehospital and early hospital stage, according to the results of modern researches and the content of standardized protocols for emergency medical care developed in the Ministry of Healthcare of Ukraine.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность, мозговой инсульт, черепно-мозговая травма, судороги, нейропротекция, экстренная медицинская помощь.

Key words: acute cerebral dysfunction, cerebral stroke, traumatic brain injury, seizures, neuroprotection, emergency medical care.