

Сучасні можливості та перспективи інтенсивної терапії хворих із гострим ішемічним інсультом в Україні

В.І. Черній*, Т.В. Черній*, І.А. Андронova**

* Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

** Донецький національний медичний університет МОЗ України

Резюме. У статті представлено основи американських і європейських клінічних рекомендацій 2018 року для лікування ішемічного інсульту в гострому періоді, які об'єднують досвід терапії за останні роки, та проведено оцінку можливості української охорони здоров'я в реалізації цих рекомендацій нині. Клінічні настанови для забезпечення оптимального лікування повинні мати у своєму розпорядженні арсенал сучасних засобів: внутрішньоартеріальне введення tPa та ендovasкулярні втручання (механічна тромбектомія в поєднанні з тромбаспірацією). Майбутнє в лікуванні ішемічного інсульту пов'язано з комбінованим лікуванням: поєднання тромболітизму, тромбектомії із застосуванням нейропротекції, а саме — полінейропротекції, застосування декількох препаратів, кожен з яких впливає на конкретну патологічну ланку для усунення вторинних ушкоджень мозку (корекція гіпоксемії (Цитофлавін, Ксаврон), гіпотонії, гіповолемії, реології, гіпертермії, гіпер- і гіпоглікемії, гіпер- і гіпокапнії, внутрішньочерепної гіпертензії).

Ключеві слова: мозковий інсульт, інтенсивна терапія, клінічні настанови, тромболітизм, тромбектомія, нейропротекція.

Актуальність проблеми мозкового інсульту (МІ) не викликає сумнівів. За даними ВООЗ, мозковий інсульт посідає III місце серед чинників смерті у світі в розвинутих країнах та є основним чинником інвалідизації населення. Експерти ВООЗ до 2030 р. очікують 23 млн інсультів, із них 7,8 млн — із летальними наслідками. Щороку від 100 до 110 тис. мешканців України вперше переносять мозковий інсульт, і цей показник перевищує аналогічний у європейських країнах. Смертність від інсультів в Україні також перевищує європейські показники [1].

У 2018 р. вийшли рекомендації з лікування ішемічного інсульту в гострому періоді [2], які об'єднують досвід лікування даного захворювання за останні роки. Цікаво простежити можливості української охорони здоров'я в реалізації цих рекомендацій.

Мозковий інсульт є клінічним синдромом гострого судинного ураження мозку і результатом різних за своїм характером патологіч-

них станів системи кровообігу: судин, серця, крові. Водночас встановлено різноманітні етіології і патогенетичних механізмів його розвитку — гетерогенність інсульту.

Мозковий інсульт — це захворювання, яке відноситься до невідкладних станів. Сучасні підходи лікування інсульту передбачають максимально швидку госпіталізацію хворих, ранню диференційну діагностику ішемічного, геморагічного інсульту і САК та цілеспрямовану патогенетично обґрунтовану інтенсивну терапію [3, 4]. Найбільшою мірою успіх лікування мозкового інсульту визначається фактором часу. Ефективність терапевтичних заходів залежить не тільки від своєчасності їх початку, але й від спадкоємності та послідовності терапії в різні періоди захворювання. Концепція «час — мозок» і поняття «терапевтичне вікно» означають, що допомога при інсульті повинна бути екстреною з мінімізацією затримок при транспортуванні. Прислів'я «Час — це мозок» («Time is brain») є ключовим принципом, на якому

© В.І. Черній, Т.В. Черній, І.А. Андронova

лежать успішні нейропротективні стратегії. У країні має бути створена необхідна кількість клінічних настанов та транспортних протоколів для забезпечення оптимального лікування на всіх етапах медичної допомоги. На сьогодні в нашій країні є певні кроки в цьому напрямку [2, 4, 5].

Алгоритм надання медичної допомоги на «догоспітальному етапі» — перша ключова складова успіху лікування гострого інсульту. Ефективність перших етапів лікування визначається їх своєчасністю і цілеспрямованістю (надання спеціалізованої допомоги в межах «терапевтичного вікна», тобто в перші 3-4,5 години від початку захворювання) [6].

Для діагностики МІ у «догоспітальному» періоді використовують прості методики, такі як тест FAST («обличчя — рука — мова»), що оцінюють стан дихальних шляхів, дихання і кровообігу.

Лікування пацієнтів з інсультом на «догоспітальному етапі», яке зазвичай проводиться бригадою швидкої допомоги, зводиться до протезування функції серцево-судинної системи і дихання, усунення вторинної гіпоксії, підтримання нормоглікемії і складається з таких компонентів: відновлення прохідності дихальних шляхів, усунення западання кореня язика і щелепи, проведення туалету дихальних шляхів і підтримання їх прохідності під час транспортування. У разі потреби (сатурація менше ніж 96% протягом 5 хвилин) — інтубація трахеї, інгаляція зволоженого кисню, допоміжна або штучна вентиляція легенів за показаннями, моніторинг серцевого ритму та артеріального тиску [6]. Циркуляторний колапс за умов ішемічного інсульту — дуже рідкісне явище, а якщо він і спостерігається, то, як правило, за рахунок супутніх захворювань, таких як гострий інфаркт міокарда, порушення ритму серця, передозування лікарських засобів, сепсис тощо. Визначення рівня глюкози в крові експрес-методом. При зниженому її вмісті, що спостерігається вкрай рідко, повільне введення 50 мл 40% розчину глюкози. Треба обов'язково відмітити час початку розвитку інсульту, виклику і прибуття спеціалізованої бригади швидкої допомоги [2].

Концепція гетерогенності інсультів має практичне значення: раціональне лікування інсульту можливе лише на підставі визначення його патогенетичних підтипів. Алго-

ритм діагностики, лікування і профілактики індивідуальний, ефективна профілактика інсультів ґрунтується на точному знанні їх патогенезу. Діагноз ішемічного інсульту встановлюється на підставі швидкого розвитку нейроваскулярного синдрому, наявності факторів ризику інсульту і відсутності даних щодо можливості іншого захворювання.

Для підтвердження діагнозу використовуються методи КТ або МРТ. В Японії для нейровізуалізації застосовується метод позитронно-емісійної томографії [7]. Для уточнення підтипу ішемічного інсульту проводять дослідження артерій (дуплексне сканування, транскраніальна доплерографія, церебральна ангиографія), дослідження серця (ЕКГ, ЕхоКГ), дослідження крові (рівень глюкози, рівень оксигенації крові, електроліти крові, показники ренальної функції, загальний аналіз крові, тромбоцити, маркери кардіальної ішемії, протромбін, МНВ, АЧТЧ) [2].

80% пацієнтів з інсультом, кандидати на реваскуляризацію, повинні пройти КТ або МРТ протягом 25 хв із моменту госпіталізації. Перфузійна комп'ютерна томографія (ПКТ), яка є стандартом в Європі та Північній Америці для діагностики інсульту, дає можливість вивчення церебральної гемодинаміки на капілярному рівні, є природним доповненням до КТ-ангіографії, що дозволяє оцінити стан артерій шиї і великих гілок інтракраніальних судин [2, 5, 8, 9]. Суть методу полягає в кількісному вимірі мозкового кровотоку шляхом оцінки зміни рентгенівської щільності тканини під час проходження внутрішньовенно введеної контрастної речовини. «Інструментально виявлена пенумбра» — ділянка тканини, в якій визначається відмінність між площею зон зі зміненими показниками CBV (cerebral blood volume) і CBF (cerebral blood flow). При цьому зона, в якій знижені CBV і CBF, являє собою ядро інфаркту, а зона зі зниженим CBF і нормальним CBV (CBF-CBV mismatch) — пенумбра. У разі важкого ішемічного ураження зони зміненого CBV і CBF практично збігаються, що говорить про незворотне пошкодження мозкової тканини і про відсутність необхідності екстреної реперфузії. Таким чином, наявність цієї зони невідповідності є важливим при відборі пацієнтів для проведення системного тромболізу. Таким чином, перфузійна

КТ або МРТ голови виявляє вогнище ішемії в перші хвилини хвороби. Мультиmodalна МРТ також дає можливість диференціювати пенумбру та ядро інфаркту мозку. Перфузійна МРТ оцінює об'єм тканини мозку зі зниженим кровотоком. Дифузійна МРТ — об'єм тканини з незворотними змінами. Різниця між цими двома об'ємами (тканина мозку з порушеною перфузією мінус тканина мозку з патологічною дифузією) дозволяє приблизно оцінити розміри пенумбри і визначити розміри ділянки мозку, який можна «врятувати» за допомогою терапії [10].

В Україні початковим методом для нейровізуалізації в пацієнтів із підозрою на ГПМК є проведення СКТ головного мозку без введення контрасту (Наказ Міністерства охорони здоров'я № 602 від 03.08.2012). Ранні КТ-ознаки ішемічного інсульту включають: втрату межі між сірою та білою речовиною мозку, відсутність смуги острівця, гіподенсивне вогнище, згладженість борозен та звин мозку, симптом «гіперденсивної середньої мозкової артерії». Подібне дослідження загалом дозволяє відповісти тільки на питання: який — ішемічний або геморагічний інсульт?

Відкриття ідеології пенумбри ініціювало розробку методів відновлення мозкового кровообігу протягом «терапевтичного вікна». Для методики тромболізує це вікно становить 3-4,5 години. 75% пацієнтів ендovasкулярної групи повинні мати «door to puncture time» <2 год [2, 5, 11].

Тромболізіс на сьогодні є одним із небагатьох лікувальних заходів, ефективність якого при ГПМК за ішемічним типом доведена з позицій доказової медицини [5, 8]. Ефективність тромболітичної терапії (ТЛТ) тісно корелює з часом початку лікування [2]. Введення rtPA (тканинний активатор плазміногену) — єдиний схвалений FDA (Food and Drug Administration) метод фармакологічної терапії ішемічного інсульту. Актилізе вводиться в дозуванні 0,9 мг/кг, щонайбільше 90 мг, має 3 показання при ішемічному інсульті та від 22 до 30 проти показань. Вводити тканинний активатор плазміногену необхідно при АТ менше ніж 185/110 мм рт. ст. Необхідно бути готовим до такого ускладнення, як кровотечі і судинний набряк (у 6,5% пацієнтів, 0,6% при прийоми плацебо).

У спеціалізованих центрах США і Західної Європи ТЛТ застосовується в 5-15% хворих з ішемічним інсультом. Причини низької частоти проведення тромболізує: жорсткі терміни «терапевтичного вікна», велика кількість протипоказань до застосування ТЛТ, реканалізація неможлива, несприятливий результат, висока частота ускладнень, що виникають, різна структура тромбів і складність їх неінвазивної діагностики, довжина тромбу перевищує 8 мм, недостатнє оснащення лікарень, неправильний розподіл потоків хворих. Сьогодні існує багато проблем, що не дозволяють використовувати тромболізіс у відділенні інтенсивної терапії: пізня діагностика (вихід за межі «терапевтичного вікна»), великий ризик ускладнень, висока вартість тромболітиків [2, 11]. Постає проблема розробки альтернативних методів церебропротекції.

У пацієнтів, яким протипоказаний внутрішньовенний тромболізіс, альтернативою є внутрішньоартеріальне введення rtPa та ендovasкулярні втручання — механічне видалення тромбу для досягнення реканалізації. Тромбекстрактори розрізняються залежно від точки прикладання сили до тромбу: проксимальний підхід з аспірацією і захопленням згустку, дистальний підхід для пристроїв у вигляді кошика, спіралі, сітки. Тромбоаспірація проводиться методами: FAST (forced aspiration suction thrombectomy), ADAPT (direct aspiration first pass technique). Механічна тромбектомія в поєднанні з тромбоаспірацією («switching strategy») проводиться з використанням техніки Solumbra (Solitaire + Penumbra=Solumbra) [2, 11].

Для тромбекстракції застосовується концентричний нітіоловий ретривер (MERC1), ендovasкулярний фотоакустичний реканалізатор — EPAR, PENUMBRA, стенти-ретривери (Solitaire FR і Trevo) — новий спосіб стентування, що не потребує подвійної антикоагулянтної терапії. Ефективність реканалізації — 81%, поліпшення — 67%, смертність — 31% [11].

Сучасні засоби механічної реканалізації (стент-ретривери, або стентривери) дозволяють успішно відновлювати кровотік у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, досягати кращого неврологічного результату порівняно з внутрішньовенним тромболізісом. Пряма аспірація (як самостійна техніка), а

особливо в комбінації зі стент-ретриверами, дозволяє досягати високого відсотка реканалізації. Механічна тромбекстракція при оклюзії судин великого діаметра передньої циркуляції розширена з 6-ї до 24-ї години. Рекомендовано використання комбінації шкали NIHSS і результатів перфузійної КТ або дифузійно-зваженої МРТ [11].

При оклюзії внутрішньої сонної або проксимального відділу середньої мозкової артерії застосовується тромболізис у межах 4,5 години від моменту появи симптомів, доповнений інтервенційною тромбектомією великої оклюзійної мозкової артерії. Ендоваскулярне лікування застосовують у певних пацієнтів з інсультом (І клас А). Критерії придатності пацієнта для ендоваскулярного лікування за допомогою стент-ретривера — оцінка за шкалою NIHSS 6 балів і вище та оцінка за шкалою ASPECTS 6 балів і вище [2]. На сьогодні жодне рандомізоване контрольоване дослідження ніколи не оцінювало, чи є механічна тромбектомія в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом однаково ефективною порівняно з механічною тромбектомією в поєднанні з внутрішньовенним rtPA (bridging-концепція).

Інші внутрішньовенні тромболітики: тенектоплаза, введена внутрішньовенно у вигляді болюсу 0,4 мг/кг, не перевищує ефективності альтеплази, але може розглядатися як альтернатива альтеплазі в пацієнтів із незначними неврологічними порушеннями і без великих внутрішньочерепних оклюзій [2].

У другому десятилітті XXI століття увагу лікарів все більше привертає сонотромболізис — розщеплення тромбів за допомогою ультразвукових коливань. Німецькі вчені вже намагалися використовувати транскраніальний ультразвуковий вплив при інсульті. Інженери з Університету штату Кароліна (США) презентували внутрішньосудинну ультразвукову дріль для розщеплення тромбів при інфаркті або інсульті. Це пристрій за допомогою малоінвазивної процедури вводиться в уражену судину, досягає тромбу і руйнує його [2].

Паралельно з методами відновлення мозкового кровообігу проводиться недиференційоване базисне лікування гострого інсульту та корекція порушень гомеостазу.

Базисне (недиференційоване) лікування гострого інсульту та корекція порушень

гомеостазу (Наказ Міністерства охорони здоров'я № 602 від 03.08.2012), лікування ішемічного інсульту в гострому періоді [2, 4-6]:

1. Моніторинг неврологічного статусу, ЧСС, АТ, t тіла та (SpO_2) упродовж 72 годин. Хворі з ГПМК у гострому періоді потребують постійного візуального контролю ускладнень: блювота, аспірація, асфіксія, психомоторне збудження, контроль рівня свідомості, судом.
2. Моніторування серцевої діяльності впродовж 24 годин після інсульту з метою виявлення фібриляції передсердь та інших потенційно небезпечних аритмій. Кардіомоніторинг: ЕКГ, холтерівське моніторування ЕКГ.
3. Усунення гіпоксії (якщо сатурація $<96\%$ тримається більше ніж 5 хвилин, то починають інгаляцію кисню або переводять на ШВЛ). Неінвазивна вентиляція легенів (CPAP-терапія — постійний позитивний тиск у дихальних шляхах для боротьби з експіраторним закриттям дихальних шляхів). Із цією метою використовують вентилятори типу WEINMANN (Somnolance), Німеччина.
4. Підйом головного кінця ліжка на $15-30^\circ$, що є необхідним для поліпшення відтоку крові і лімфи від голови, профілактики аспірації.
5. Усунення гіпертермії (t° тіла $>37,5^\circ C$). Підвищення температури пов'язано з порушенням терморегуляції внаслідок ураження ЦНС (гіпертермія центрального генезу), приєднання інфекційних ускладнень, розвиток гіпертонічної дегідратації з підвищенням осмолярності, гематокристу. Гіпертермія будь-якого генезу супроводжується підвищенням споживання мозком кисню (VO_2), що асоціюється з погіршенням результатів лікування. Інтенсивна терапія зводиться до застосування антипіретиків, методів фізичного охолодження, поглиблення аналгоседації (пропофол), збільшення обсягу інфузійної терапії. Оптимальним є застосування інфулгану (парацетамол), який блокує ЦОГ-2 і ЦОГ-3 тільки в ЦНС, справляючи аналгетичний, антипіретичний ефекти.
6. Гіпотонія і гіповолемія повинні бути кориговані для підтримки системного рівня перфузії, необхідного для протекції функції органів. Рівень артеріального

тиску (АТ), який повинен підтримуватися в пацієнтів із ГПМК для забезпечення найкращого результату, ніхто не знає. Встановлено, що слід уникати зниження артеріального тиску. Перфузія півтіні залежить від середнього артеріального тиску. Цільове значення систолічного тиску становить 180 мм рт. ст. Діастолічний тиск для пацієнтів із гіпертонією II ст. — 100-105 мм рт. ст. Цільове систолічне значення — 160-180 мм рт. ст. Діастолічний тиск для пацієнтів без гіпертонії — 90-100 мм рт. ст. Якщо систолічне значення тиску більше ніж 220 мм рт. ст. і діастолічне значення більше ніж 120 мм рт. ст., то потрібна термінова корекція. Тиск повинен бути знижений повільно (урапідил, лабеталол, нікардипін). Тромболізис та антикоагулянтна терапія не повинні виконуватися при систолічному значенні більше ніж 185 мм рт. ст. Систолічне значення від 140 до 150 мм рт. ст. пов'язане з найменшою частотою ускладнень при тромболізисі. Жодне дослідження не розглядало лікування низького артеріального тиску в пацієнтів з інсультом.

7. Профілактика і лікування набряку — набухання головного мозку. Слід пам'ятати про важке ускладнення МІ — цитотоксичний набряк із піком розвитку на 4-у добу після інсульту. Рекомендовано уникати введення гіпоосмолярних розчинів, глюкози. Необхідно досягти нормооксигенації, нормотермії, уникати антигіпертензивних препаратів, забезпечити підйом головного кінця ліжка на 20-30°. Гіпервентиляція: PaCO₂ — 30-35 mmHg.

За даними світової літератури, манітол є найбільш ефективним препаратом у лікуванні внутрішньочерепної гіпертензії і набряку мозку при тяжкій ЧМТ, але при глобальній ішемії його застосування протипоказано. Надзвичайно важливо, що потрібен постійний контроль осмотичних показників плазми крові [2, 5]. При осмолярності вище ніж 310 мосм/л манітол не застосовується. Американські та європейські протоколи МІ рекомендують манітол у дозі 0,25-0,5 г/кг (внутрішньовенно протягом 20 хвилин) кожні 6 годин. Максимальна доза — 2 г/кг. Японські протоколи рекомендують гліцерин. За умов внутрішньочерепної гіпертензії, набряку мозку застосовують 10% гіпертонічний

розчин гліцерину з розрахунку 10-12 мл/кг. Манітол і гормони не рекомендуються за японськими протоколами терапії [7].

Як альтернативу ми застосовували сорбілакт у дорослих, реосорбілакт у дітей у поєднанні з L-лізином есцинату (Спосіб корекції підвищеного ВЧТ. Деклараційний патент № 36539 від 10.06.2008), які є препаратами вибору для управління внутрішньочерепним гомеостазом. Даний метод приводить до мінімізації синдрому «рикошету» і порушень авторегуляції мозкового кровообігу, які притаманні манітолу. Метаболізм сорбітолу в печінці збільшує кількість глікогену (шлях «сорбітол — фруктоза — глюкоза — глікоген»). Застосування гіпертонічних розчинів, фуросеміду, кортикостероїдів, внутрішньошлуночкового дренивання не має доведеної ефективності. У разі неефективності консервативного лікування проводиться хірургічна декомпресія.

8. Основні завдання інфузійної терапії при ішемічному інсульті: 1) оптимізація параметрів центральної, регіональної гемодинаміки, мікроциркуляції та церебральної перфузії; 2) корекція параметрів іонної та кислотно-лужної рівноваги, осмолярності та онкотичного тиску; 3) забезпечення адекватного транспорту кисню до органів і тканин; 4) трансфузійні методи корекції дефіциту клітинних і плазмових компонентів крові.

Більшість пацієнтів із гострим інсультом зневоднені вже при надходженні до стаціонару, що асоціюється з несприятливими наслідками лікування. Гематокрит у хворих із ГПМК при надходженні до відділення інтенсивної терапії: Ht ≤ 0,35 л/л — 4,8%; Ht ≥ 0,35-0,55 л/л — 38,4%; Ht ≥ 0,55 л/л — 44,8%; Ht ≥ 0,65 л/л — 12% [12]. Як правило, пацієнтам із гострим інсультом, особливо з порушеною свідомістю і розладами ковтання, вводять рідину внутрішньовенно. Інфузійна терапія при гіповолемії має бути проведена з розрахунку 30 мл/кг/добу.

Як базисне лікування та відновлення гомеостазу (Наказ Міністерства охорони здоров'я № 602 від 03.08.2012) [4] рекомендується рутинне раннє визначення стану водного балансу та внутрішньовенне введення рідини для підтримки нормальної осмолярності плазми крові (285-310 мосм/л), тобто еуволемії (рівень доказовості C) [13]. Для від-

новлення водного балансу впродовж перших 24 годин від початку інсульту рекомендується 0,9% розчин NaCl (рівень обґрунтованості С). Для попередження ятрогенної гіперглікемії перевагу слід віддавати 0,9% розчину NaCl перед глюкозовмісними препаратами (рівень обґрунтованості В) [13]. У системному аналізі 12 досліджень, які порівнюють колоїди з кристалоїдами, шанси смертельного результату були схожими. Немає даних для вказівки обсягу інфузійної терапії і тривалості введення рідин парентерально. Жодне дослідження не порівнювало різні ізотонічні рідини. Гіпотонія і гіповолемія повинні бути кориговані для підтримки системного рівня перфузії, необхідного для підтримки функції органів. При зниженні тиску (через гіповолемію або порушення центральних механізмів судинної авторегуляції з неврологічним погіршенням) рекомендується введення плазмоекспандерів, таких як модифікований желатин (волютенз, 4%), збалансований колоїдно-гіперосмолярний розчин гекотон (клас 4).

9. Корекція порушення іонної та кислотно-лужної рівноваги, осмолярності та онкотичного тиску, попередження розвитку гіпонатріємичного синдрому. Основною причиною гіпонатріємії в нейроанімаційних хворих є ураження дієнцэфальних структур із розвитком синдрому неадекватної секреції АДГ або синдрому церебральної втрати солі — cerebral salt wasting syndrome. При швидкій корекції гіпонатріємії будь-якої етіології розвивається центральний понтинний мієліноліз — це особлива форма демієлізуючого процесу в ділянці мосту мозку. Тому гіпонатріємія є протипоказанням для внутрішньовенного застосування гіпертонічних розчинів NaCl. Для попередження центрального понтинного мієлінолізу слід уникати занадто швидкої або надлишкової корекції гіпонатріємії і гіпоосмолярності [14].

Гіпернатріємичний гіперосмолярний синдром у нейроанімаційних хворих і з гострою нирковою недостатністю викликає летальність у 70% хворих. Розвиток гіпернатріємії у вкрай важких хворих з інсультом є компенсаторним механізмом збереження електронейтральності плазми крові і зумовлений різким зростанням концентрації

залишкових аніонів (продукти розпаду ішемізованої зони мозку). Для корекції гіпернатріємії застосовують крапельне введення дистильованої води в шлунок через зонд протягом декількох діб [15].

Для корекції метаболічного ацидозу, що виникає під час реперфузії мозку у хворих з інсультом, вживають препарат сода-буфер, який є більш фізіологічним для організму і більш патогенетично обґрунтованим для корекції метаболічного ацидозу порівняно з препаратом соди, тому що препарат сода-буфера створений за типом позаклітинного буфера крові організму (бікарбонатна буферна система).

Гіпофосфатемія також є частим синдромом при інсульті. Симптоми гіпофосфатемії проявляються при істотному зниженні рівня іонів фосфору в крові (нижче ніж 1 ммоль/л) і знаходять клінічний прояв у вигляді м'язової слабкості, серцевої та дихальної недостатності, розвитку судомного синдрому, парестезії (порушення чутливості), порушення функцій діафрагми, паралічу дихальної мускулатури, розвитку кардіоміопатії, рабдоміолізу, сплутаності свідомості та коми [16].

Корекція гіпофосфатемії здійснюється введенням фруктозо-1,6-дифосфату (Езафосфіна). Езафосфіна при ішемії мозку підвищує вихід іонів натрію і протонів із нейронів, попереджаючи клітинний набряк і ацидоз, блокує вхід і прискорює вихід іонів кальцію з нейрона, зменшуючи ексайтотоксичність, підтримуючи запас АТФ, обмежує зону некрозу, викликану ішемією, зберігаючи нейрони в зоні півтіні, забезпечує адекватну оксигенацію мозку, швидко й ефективно підвищує кількість 2,3-ДФГ у крові — підвищує перфузію ішемізованих тканин мозку, підвищує як загальний приплив крові до мозку, так і локальний кровотік у тім'яній ділянці кори головного мозку [16]. Внутрішньовенна корекція гіпофосфатемії, як правило, рекомендується при симптоматичній гіпофосфатемії і рівні фосфату <0,60 ммоль/л. Добова доза — 70-160 мг/кг (1-2 флакони Езафосфіни). Максимальна добова доза — 250 мг/кг. Зазвичай застосовується курс: 10-20 г — у першу добу, 5-10 г — у другу-третю добу. Швидкість введення — близько 10 мл/хв.

10. Підтримка нормоглікемії. Гіперглікемія є фактором, який поглиблює перебіг інсульту, що підсилює ацидоз в ішемізованих

перифокальних зонах, розширює зону незворотного ураження нейронів. Це збільшує мозкові явища і відсоток інвалідизації хворих, які потребують стороннього догляду. При цьому гіперглікемія може бути розцінена як ятрогенний фактор несприятливого результату лікування хворих на інсульт. Глюкозу треба коригувати, якщо її рівень вище ніж 10 ммоль/л [2].

11. Проведення антитромботичної терапії. Антикоагулянти та антиагреганти. Ефективність антикоагулянтів і інгібіторів тромбіну в гострому періоді не доведена (клас 2б, рівень доказовості В). Не рекомендується ранній початок профілактики тромбозів за допомогою НМГ (менша кількість тромбозів, але вища смертність від геморагій). Не рекомендується введення антикоагулянтів протягом 24 годин від моменту введення rtPa (клас 2б, рівень доказовості В). Якщо тромболізис не проводиться, рекомендується введення аспірину в дозуванні 300 мг у перші 2 доби перорально (клас 1, рівень доказовості А). Профілактика тромбозу глибоких вен у знерухомлених пацієнтів з інсультом — переривчасте пневматичне стиснення кінцівок на додаток до регулярного догляду (аспірин і гідратація). Антикоагулянти надаються за умов фібриляції або тріпотіння передсердь. Антикоагулянти необхідні в пацієнтів із церебральним тромбозом [2]. Безперечно, оптимальним є препарат другого покоління НМГ — беміпарин натрію, який має найнижчу молекулярну масу (3600 Da) і найменший вплив на активований другий фактор згортання, тобто тромбін (IIa), активність якого асоціюється з ризиком виникнення геморагій. Співвідношення сили впливу на активований десятий фактор (Xa) щодо активованого другого фактора в даного препарату становить рекордні для всього класу вісім до одного (Anti-Xa/Anti-IIa=8/1). При порівнянні беміпарину (цибор) і еноксапарину (клексан) для профілактики венозної тромбоемболії беміпарин перевершив еноксапарин у критично хворих пацієнтів ВІТ і при цьому характеризувався меншою частотою розвитку локальних небажаних явищ (екхімози, гематоми) [25].
12. Особливості харчування: обов'язкова щоденна оцінка пацієнта за шкалою дисфагії.

Якщо дисфагія зберігається 48 годин — ентеральне харчування.

13. На сьогодні жодні засоби з потенційними властивостями нейропротектора (здатністю зменшувати пошкодження або стимулювати відновлення мозку) не мають доведеної ефективності (поліпшення клінічно значущих результатів лікування ішемічного інсульту) і не можуть бути рекомендовані для клінічного використання поза межами наукових досліджень (рівень обґрунтованості А) [2, 5, 6]. Досліджено більше ніж 1000 препаратів, проведено понад 100 клінічних досліджень, проте немає даних, які б свідчили про ефективність нейропротекторів. Вказана причина — неможливість адаптації методів доказової медицини до мультифакторних захворювань. Не знайдено препарату для мононейропротекції, дослідники схиляються до полінейропротекції — застосування декількох препаратів, кожен з яких впливає на конкретну патологічну ланку [5]. «Складність ішемічного каскаду робить малоймовірною результативність будь-якого засобу, який діє тільки на одну з його ланок» [17]. Продовжується пошук потенційних нейропротекторів. Розглядається призначення статинів. Нейропротекція в еру реперфузійної терапії розглядає комбіноване лікування: поєднання тромболізису, тромбектомії із застосуванням нейропротекції [18].

При гострій церебральній ішемії ключовим патогенетичним фактором є утворення високореакційних, токсичних форм вільнорадикального кисню, що ушкоджують клітинні і мітохондріальні мембрани. Дослідженнями Л.Д. Лук'янової [19] було встановлено, що «головним моментом у розвитку будь-якої гіпоксії завжди є порушення субстратної ланки в дихального ланцюга мітохондрій, а саме дефіцит сукцинату». Водночас при гіпоксії дихальний ланцюг мітохондрій не може прийняти на себе водень від будь-якого іншого субстрату, крім бурштинової кислоти. Слід зазначити, що тільки при окисненні бурштинової кислоти водень надходить на найбільш близьку до кисню ділянку дихального ланцюга, що є зручним і економним в енергетичному плані для організму. Найбільш швидким альтернативним шляхом корекції тканинної гіпоксії є сук-

цинатоксидазне окислення, яке досягається через підвищення активності сукцинатдегідрогенази і поліпшення проникнення екзогенного сукцинату в мітохондрії клітини [19].

В умовах гіпоксії зароджуються метаболічний хаос, активізація вільнорадикального окислення, енергетичний голод, що призводить до розладу тканинного дихання на рівні мітохондрій і може супроводжуватися розвитком «тріади смерті»: ацидоз, гіпотермія, коагулопатія. Вибір нейропротекторів досить великий, але для корекції зазначених метаболічних розладів доцільно використовувати препарати сукцинату (Цитофлавін) і потужні інгібітори перекисного окислення ліпідів та пошкодження клітин ендотелію судин (Ксаврон).

Ми провели дослідження ефективності препарату Цитофлавін, що використовувався в пацієнтів із тяжкою гострою церебральною недостатністю (ГЦН) для первинної нейропротекції за рахунок корекції гіпоксії та енергетичного гомеостазу. Цитофлавін є збалансованим комплексом із двох метаболітів (бурштинова кислота, рибоксин) і двох коферментів вітамінів (рибофлавін мононуклеотид — вітамін В₂, нікотинамід — вітамін РР). Цитофлавін вводили по 5 мл внутрішньовенно краплинно в розведенні на 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 7 днів, у контрольній групі вводили плацебо.

При обчисленні показника відношення шансів (OR — odds ratio) встановлено, що шанс відновлення свідомості до 11 і більше балів за ШКГ на 3-ю добу терапії вище в групі, де застосовували додатково до стандартного протоколу лікування препарат Цитофлавін (OR \pm 95% ДІ=0,22 (0,054-0,914) при S=0,72). Шанс збільшувався на 7-10-у добу (OR \pm 95% ДІ=0,24 (0,081-0,72) при S=0,24).

У групі хворих із ГЦН, які отримували Цитофлавін, зниження ($p \leq 0,05$) рівня NSE (нейронспецифічна енолаза — Neuron-specific enolase — нейронспецифічний маркер, що характеризує ступінь ішемічного та травматичного ураження мозкової тканини і гематоенцефалічного бар'єру) зафіксовано на 7-у добу, що свідчить про поліпшення стану астроцитарного і нейронального комплексу, про відновлення функціонування гематоенцефалічного бар'єру порівняно з групою, де лікування проводили за стандартним протоколом.

При обчисленні показника відношення ризиків (RR — risk ratio) встановлено, що вже на 3-ю добу дослідження значуще знижувався ризик смерті (RR \pm 95% ДІ=3 (1,09-8,2) при S=0,52) у групі пацієнтів, де застосовували додатково до стандартного протоколу лікування препарат Цитофлавін [20].

Минулого року на фармакологічному ринку України для лікування гострого ішемічного інсульту з'явився препарат Ксаврон (едаравон). Препарат розроблено у 2001 р. в Японії під назвою Радікат®. Його розробники вперше за історію японської фармації отримали Премію інновацій Японії за створення даної молекули [7]. Нейропротектор едаравон (МСІ-186, 3-метил-1-феніл-2-піразолін-5-он, молекулярна маса: 174,20) входить в Японський національний протокол лікування гострого ішемічного інсульту (рівень рекомендацій В). Висока ефективність і безпека едаравону при гострому ішемічному інсульті доведені великою кількістю рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень.

При застосуванні едаравону в пацієнтів у перші 24 год від початку захворювання з гострим ішемічним інсультом у кожного третього хворого відзначали повну відсутність функціональних порушень унаслідок інсульту. При поєднаному застосуванні з альтеплазою у 2 рази частіше досягається реканалізація судин головного мозку [21]. Терапія гострого ішемічного інсульту з едаравоном дає в 2 рази кращий результат (за шкалою Ренкіна) порівняно із застосуванням тільки базисної терапії.

Було встановлено механізм дії едаравону, він інгібує перекисне окислення ліпідів та пошкодження клітин ендотелію судин, при ішемії головного мозку зменшує набряк тканин мозку, запобігає церебральному вазоспазму в експериментальних моделях субарахноїдальної кровотечі [22], зменшує пошкодження тканин мозку, пізню загибель нейронів та неврологічні розлади [23].

Проведено багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження на пацієнтах із гострим ішемічним інсультом, яке починалося протягом 72 годин після початку захворювання. Едаравон вводили в дозі 30 мг двічі на день протягом 14 днів. При виписці пацієнта протягом 3 місяців або через 3 місяці після початку захворювання проводилась оцінка

функціонального результату за допомогою модифікованої шкали Ренкіна. Досліджено 252 пацієнти: 125 із них — група едаравону та 125 — група плацебо. Значне покращення функціонального результату спостерігалось в групі едаравону за оцінкою модифікованої шкали Ренкіна ($p=0,0382$) [24].

Едаравон випускається для внутрішньовенного застосування у формі інфузії. Доза — 30 мг/добу (1 амп.) внутрішньовенно краплинно на 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 30-40 хвилин. Тривалість — до 14 днів.

Враховуючи позитивні відгуки рандомізованих досліджень, є підстави рекомендувати Ксаврон (едаравон) для лікування гострого ішемічного інсульту в комплексі інтенсивної терапії в Україні.

Висновки

1. Для ефективного лікування мозкового інсульту треба створити необхідну кількість транспортних протоколів та клінічних настанов для забезпечення оптимального лікування на всіх етапах медичної допомоги.
2. Клінічні настанови для забезпечення оптимальної діагностики та лікування повинні мати у своєму розпорядженні перфузійну комп'ютерну томографію, а для уточнення підтипу ішемічного інсульту — дослідження артерій (ДС, ТДГ, ЦА), серця (ЕКГ, ЕхоКГ), крові (рівень глюкози, рівень оксигенації крові, електроліти крові, показники ренальної функції, загальний аналіз крові, тромбоцити, маркери кардіальної ішемії, протромбін, МНВ, АЧТЧ).
3. Клінічні настанови для забезпечення оптимального лікування повинні мати у своєму розпорядженні арсенал сучасних засобів: внутрішньоартеріальне введення rtPa та ендovasкулярні втручання (механічна тромбектомія в поєднанні з тромбоаспірацією).
4. Принципи ведення пацієнтів у ранньому періоді інсульту: наявність Stroke Unit, мультидисциплінарна бригада фахівців і наявність клінічних протоколів для всіх членів бригади, моніторинг вітальних функцій, відновлення і підтримання гомеостазу, профілактика ускладнень, визначення причини (підтипу) інсульту,

своєчасне призначення вторинної профілактики, рання мобілізація і початок комплексної реабілітації.

5. Доведена причина неефективності нейропротекторів із позицій доказової медицини — неможливість адаптації методів доказової медицини до мультифакторних захворювань. Сучасні дослідники схильються до полінейропротекції — застосування декількох препаратів, кожен з яких впливає на конкретну патологічну ланку. Майбутнє в лікуванні ішемічного інсульту пов'язано з комбінованим лікуванням: поєднання тромболізу, тромбектомії із застосуванням нейропротекції.
6. Застосування нейрометаболическої терапії неефективно без усунення вторинних ушкоджень мозку, відновлення церебрального гомеостазу: корекції гіпоксемії, гіпотонії, гіповолемії (Волютенз, Гекотон), реології (Реосорбілакт, Латрен), гіпертермії (Інфулган), гіпер- і гіпоглікемії (Глюксил, Ксилат), гіпер- і гіпокапнії, внутрішньочерепної гіпертензії (Сорбілакт).
7. Є всі підстави рекомендувати Ксаврон (едаравон) для лікування гострого ішемічного інсульту в комплексі інтенсивної терапії, адже висока ефективність і безпека едаравону при гострому ішемічному інсульті доведені великою кількістю рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень.

Список використаної літератури

1. Мищенко Т.С. Епидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // Український вісник психоневрології. — 2017. — Т. 25, вип. 1 (90). — С. 22-24.
2. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. — 2018. — 49. — eXXX-eXXX. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
3. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної високоспеціалізованої медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)» // Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 275 від 17 квітня 2014 р.
4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» // Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012.

5. Jauch E.C. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2013. — 44. — P. 870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
6. Сучасні принципи діагностики та лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та ТІА: навч. посіб / М.Є. Поліщук, Ю.В. Фломін, Д.В. Гуляев; за заг. ред. М.Є. Поліщука, Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. — К.: Видавець Д.В. Гуляев, 2018. — 208 с.
7. Kern R. Comparison of the European and Japanese Guidelines for the Management of Ischemic Stroke // *Cerebrovasc Dis*. — 2013. — 35. — P. 402-418. doi: 10.1159/000351753.
8. Hebert D. Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015 // *International Journal of Stroke*. — 2016. — Vol. 11 (4). — P. 459-484. — 2016 World Stroke Organization Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav doi: 10.1177/1747493016643553. wso.sagepub.com
9. National clinical guideline for stroke — Fourth edition — September 2012 — Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party — Copyright © Royal College of Physicians 2012 — www.rcplondon.ac.uk
10. Пьянов И.В. Возможности диффузионной и перфузионной магнитно-резонансной томографии в диагностике ишемических инсультов в острой стадии // Автореферат дис. уч. ст. канд. мед. наук — 14.00.19 — лучевая диагностика, лучевая терапия. — Санкт-Петербург, 2005. — 24 с. <http://medical-diss.com/medicina/vozmozhnosti-diffuzionnoy-i-perfuzionnoy-magnitno-rezonansnoy-tomografii-v-diagnostike-ishemicheskikh-insultov-v-ostroy-st#ixzz5dpl3dDvw>
11. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2015. — 46. — P. 3020-3035.
12. Гриб В.А. Ефективність, безпека та переносимість комбінації електролітів і цитиколіну (Нейроцитин®) у комплексному лікуванні пацієнтів із гострим ішемічним інсультом / В.А. Гриб, І.І. Тітов // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2018. — № 1. — С. 37-46. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_1_8
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Part of NHS Quality Improvement Scotland Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. — June 2010.
14. Dholke H. et al. Cerebral salt wasting syndrome // *J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care*. — 2016. — Vol. 3, № 3. — P. 205-210.
15. Черний В.И., Олейников К.Н., Колесникова Т.И., Городник Г.А. Проблемные вопросы натриевого и осмотического гомеостаза у крайне тяжелых нейрохирургических больных // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2008. — № 4. — С. 25-32.
16. Галушко О.А. Гіпофосфатемія у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: огляд літератури і власний досвід // *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. — 2014. — 23 (2). — С. 602-617.
17. Експерти робочої групи з адаптації клінічних рекомендацій в наказі МОЗ № 602 «Сучасні принципи діагностики та лікування хворих з гострим ішемічним інсультом і ТІА». — 2015 р.
18. Чамого А. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy // *Journal of Stroke*. — 2018. — 20 (2). — P. 197-207.
19. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // *Патол. физиол. и экспер. терапия*. — 2011. — № 1. — С. 3-19.
20. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Роль и место препарата Цитофлавин в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде // *Журнал неврологии ім. Б.М. Маньковського*. — 2015. — Т. 3, № 3. — С.15-27.
21. Feng S., Yang Q., Liu M., et al. Eदारавоне for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev*. — 2011 Dec. — 7 (12). — CD007230.
22. Nakagomi T., Yamakawa K., Sasaki T. Effect of edaravone on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage // *J. Stroke Cerebrovasc*. — 2011.
23. Matsumoto S., et al. Eदारавоне as neuroprotective agents for acute ischemic stroke // *Acute Med. S*. — 2018.
24. Вплив нового акцептора вільних радикалів, Еदारавону (МСІ-186), на гострий інфаркт головного мозку (Рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе багаточентрове дослідження) // *Цереброваскулярні захв.* — 2003. — 15. — P. 222-229. ЦІО: 10.1159/000069318.
25. Abbas M.S. Bemiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients // *Indian J. Crit. Care Med*. — 2017 Jul. — 21 (7). — P. 419-423.

Надійшла до редакції 29.01.2019 року

MODERN OPPORTUNITIES AND PROSPECTS INTENSIVE THERAPY OF PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE IN UKRAINE

V.I. Cherniy, T.V. Cherniy, I.A. Andronova

Abstract

The article presents the basics of American and European clinical guidelines 2018 for the treatment of ischemic stroke in the acute period, which combine the experience of therapy in recent years, and assesses the possibility of Ukrainian health care in the implementation of these recommendations at the present time. Clinical guidelines to ensure optimal treatment should have at their disposal an arsenal of modern means: intra-arterial rtPa and endovascular intervention (mechanical thrombectomy in combination with thrombolysis). The future in the treatment of ischemic stroke is associated with combination treatment: the combination of thrombolysis, thrombectomy with the use of neuroprotection, namely, polyneuroprotection, the use of multiple drugs, each of which affects specific pathological link to eliminate the secondary damage of the brain (correction of hypoxemia (Cytoflavin, Xavron), hypotension, hypovolemia, rheology, hyperthermia, hyper- and hypoglycemia, hyper- and hypocapnia, intracranial hypertension).

Keywords: cerebral stroke, intensive care, clinical guidelines, thrombolysis, thrombectomy, neuroprotection, Cytoflavin®, Xavron.