

Сучасні рекомендації та українські реалії в інтенсивній терапії гострого ішемічного інсульту

О.А.Галушко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Київ

Резюме. Інсульт є однією з найгостріших медико-соціальних проблем, для вирішення якої необхідні об'єднання зусиль, ретельне вивчення світового досвіду та рішучі послідовні дії. В статті представлений огляд сучасних рекомендацій по невідкладній допомозі, діагностиці, веденню та інтенсивній терапії хворих на ішемічний інсульт.

Ключові слова: інсульт, ішемічний інсульт, нейровізуалізація, базисна терапія, артеріальна гіпертензія, тромболітична терапія, нейропротектори.

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками захворюваності на гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та смертності від інсульту. Згідно з офіційною статистикою, щороку стається 100-110 тис. інсультів (понад третина з них – у людей працездатного віку), 30-40% хворих на інсульт помирають впродовж перших 30 днів і до 50% – протягом 1 року від початку захворювання, 20-40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності), і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя [5]. У більшості випадків наслідком ГПМК є не смерть, а обмеження життєдіяльності, тому інсульти є провідною причиною інвалідності серед людей старшої вікової групи. Такі показники різко контрастують із завданнями, які зазначені у Гельсинборзькій декларації 2006 щодо стратегії боротьби з інсульту в Європі, затвердженій 2-ю Об'єднаною конференцією Європейського регіонального бюро ВООЗ та Європейської інсультної організації: до 2015 р. довести 30-денну летальність при інсульті до рівня <15% і незалежність у побуті через 90 днів серед тих, хто вижив до рівня >70%. Таким чином, інсульт є однією з найгостріших медико-соціальних проблем, для вирішення якої необхідні об'єднання зусиль, ретельне вивчення світового досвіду та рішучі послідовні дії [1]. В Україні проводиться велика робота по вдосконаленню надання сучасної допомоги хворим на ГПМК. Зокрема, у 2012 році вийшов у світ „Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічний інсульт”, підготовлений фахівцями МОЗ України.

Огляду сучасних рекомендацій по діагностиці, веденню та інтенсивній терапії хворих на ішемічний інсульт і присвячена ця стаття.

Надання допомоги хворим з інсульту на догоспітальному етапі

В останні роки змінилися погляди на стратегію та тактику ведення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу. Наслідком розвитку наукових досліджень у галузі інсультології з'явилася концепція «час = мозок», яка сформувала нове відношення до інсульту з визнанням його невідкладним станом, лікування якого вимагає екстреної госпіталізації, а надання медичної допомоги здійснюється в перші хвилини й години з моменту його розвитку в спеціалізованих інсультних відділеннях. Проміжок часу від появи перших симптомів до дзвінка в службу екстреної медичної допомоги є одним із значущих факторів затримок на догоспітальному етапі.

Основні напрямки догоспітальної допомоги полягають у швидкому розпізнаванні інсульту; стабілізації стану хворого та його швидкому транспортуванні до відповідної лікувальної установи. Проміжок часу від появи перших симптомів інсульту до дзвінка в станцію швидкої медичної допомоги (ШМД) є одним із значущих чинників, що впливають на перебіг інсульту при подальшому лікуванні, тому зменшити втрату часу на цьому етапі вкрай важливо [8; 11; 14; 21].

Бригада ШМД забезпечує прохідність дихальних шляхів, стабілізацію кровообігу; виявлення ознак і симптомів інсульту, перешкоджає розвитку гіпоксемії, контролює рівень глюкози у крові та температури тіла; негайно транспортує пацієнта у найближчу, найбільш відповідну для пацієнта, установу [2]. Пацієнти з давністю симптомів інсульту в межах трьох годин повинні бути оглянуті і транспортовані в першу чергу. На шляху до стаціонару слід моніторувати основні життєві показники (АТ, ЕКГ) та встановити венозний доступ [13]. Протокол надання допомоги хворим [4] з підозрою на інсульт бригадою працівників ШМД представлений в таблиці 1.

Таблиця 1

Протокол надання допомоги хворим з підозрою на інсульт бригадою ШМД (APSS, 2009)

| Рекомендовано | Не рекомендовано |
|--|--|
| Проведення реанімаційних заходів (за показаннями) | Введення розчинів, що містять глюкозу, хворим без гіпоглікемії |
| Кардіомоніторування | |
| Забезпечення внутрішньовенного доступу | |
| Інгаляція повітряно-кисневої суміші з підтриманням насичення гемоглобіну киснем 92 % (за необхідності) | Надмірне внутрішньовенне введення розчинів |
| Визначення та корекція гіпоглікемії | Надмірне зниження АД |
| Визначення та корекція гіпоглікемії | |
| Хворого не годувати | |
| Сповістити відділення невідкладної допомоги лікарні, в яку госпіталізується хворий | |
| Швидке транспортування до найближчої відповідної установи для лікування гострого інсульту | |

Невідкладні діагностичні та лікувальні заходи після доставки в лікарню

В приймальному відділенні обстеження та ранній початок лікування пацієнтів з інсультом повинен бути пріоритетним. Обстеження пацієнта спеціалістом, діагностичні тести, враховуючи нейровізуалізацію, для скорочення часу повинні проводитися майже одночасно (таблиця 2).

Пацієнти з можливим інсультом повинні пройти ретельне загально-клінічне та неврологічне обстеження. Рекомендується використовувати клінічні інсультні шкали; перевагу слід віддавати таким шкалам, як Шкала важкості інсульту Національних інститутів Здоров'я (NIH Stroke Scale (NIHSS)) (Рівень обґрунтованості А) [AHA/ASA, 2007].

Хворим з можливим інсультом або ТІА рекомендується проведення в екстреному порядку КТ (Рівень обґрунтованості В) [CSS, 2008] або МРТ головного мозку (Рівень обґрунтованості А) [CSS, 2008].

Судинна візуалізація повинна бути проведена так швидко, наскільки це можливо для кращого розуміння причини інсульту та покращення лікування. Судинна візуалізація включає КТ ангіографію, МР ангіографію, катетерну ангіографію і дуплексну ультрасонорафію (Рівень обґрунтованості А) [AHA/ASA, 2007].

Рекомендується проводити обмежену кількість гематологічних, коагуляційних та біохімічних тестів (Рівень обґрунтованості В) [ESO, 2008]. Не рекомендується рутинне проведення тестів на тромбофілію, визначення антифосфоліпідних антитіл, інших ауто-антитіл або рівень гомоцистеїну (Рівень обґрунтованості С) [SIGN118, 2010].

Окремі пацієнти можуть потребувати проведення додаткових досліджень: катетерна ангіографія, рентгенографія органів грудної клітини, серологія на сифіліс, ВІЧ-дослідження, скрининг на васкуліт або тромбофілію. Ці тести повинні проводитися так швидко наскільки це можливо від появи симптомів інсульту, а в деяких пацієнтів може виникнути потреба у терміновій процедурі (Рівень обґрунтованості С) [NSF, 2010].

У пацієнтів з клінічними або іншими ознаками гострих серцевих або легневих захворювань обґрунтованим є проведення рентгенологічного дослідження грудної клітини (Рівень обґрунтованості В) [AHA/ASA, 2007]. Більшість хворих на гострий інсульт не потребують рутинного проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітини під час госпіталізації (Рівень обґрунтованості В) [AHA/ASA, 2007].

Рекомендується рутинне проведення ЕКГ в 12 відведеннях, оскільки серед хворих на гострий інсульт розповсюджені серцеві захворювання (Рівень обґрунтованості В) [AHA/ASA, 2007].

Більшість хворих на гострий інсульт не потребують рутинного проведення дослідження цереброспінальної рідини (Рівень обґрунтованості В) [AHA/ASA, 2007].

Невідкладні діагностичні тести, що повинні проводитися у хворих з підозрою на гострий інсульт [ESO, 2008].

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • КТ чи МРТ без контрасту. • Рівень глюкози крові. • Електроліти крові. • Маркери ниркової функції (креатинин, сечовина). • ЕКГ • Маркери серцевої ішемії (креатинфосфокіназа, тропонін) • Повний загальний аналіз крові із формулою і підрахунком кількості тромбоцитів* • Протромбіновий час/Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)* • Активний частковий тромбoplastиновий час* • Пульсоксиметрія • С-реактивний білок <p>Окремим пацієнтам за показами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Маркери печінкової функції (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, тимолова проба, білірубін загальний та фракційно, лужна фосфатаза). • Токсикологічні тести. • Рівень алкоголю в крові. • Тест на вагітність. • Рівень газів в артеріальній крові (якщо підозрюється гіпоксія). • Рентгенографія грудної клітини (якщо підозрюється захворювання легень). • Люмбальна пункція (якщо підозрюється САК, але КТ сканування негативне). • Електроенцефалографія (при судомах в анамнезі). <p>* Бажано мати результати цих аналізів до того, як буде введений рекомбінантний активований тканинний плазміноген, але тромболітична терапія не повинна відкладатися заради очікування на результати тестів окрім наступних випадків:</p> <ul style="list-style-type: none"> - клінічні ознаки підвищеної кровоточивості чи тромбоцитопенії; - пацієнт отримувал гепарин чи варфарин; - - невідомо напевно, чи вжив пацієнт антикоагулянти. |
|--|

Верифікація діагнозу. Пацієнти з ГПМК повинні мати пріоритет над іншими пацієнтами для проходження методів нейровізуалізації. У хворих з підозрою на транзиторну ішемічну атаку (ТІА) або ішемічний інсульт (І.І.) загальний і неврологічний огляд, що завершується діагностичним нейровізуалізаційним методом, необхідно виконувати відразу ж після прибуття в лікарню, для того щоб лікування можна було розпочати негайно [10]. Обстеження пацієнтів з ТІА є однаково терміновим, тому що до 10% цих пацієнтів переносять інсульт у межах наступних 48 годин [13]. Діагностичні кабінети повинні працювати 24 години на добу, 7 днів на тиждень.

Пацієнти, госпіталізовані в межах 3-4,5 годин від початку симптомів, можливо, є кандидатами для внутрішньовенного тромболізу. Проведення спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) достатнє перед тромболізом [EFNS, 2006].

СКТ широко доступна, надійно ідентифікує більшість станів, що імітують інсульт (наприклад, пухлина, субдуральна гематома та ін.), і відрізняє гострий ішемічний від геморагічного інсульту в межах перших 5-7 днів. Ургентне сканування СКТ є найрентабельнішою стратегією для візуалізації головного мозку в пацієнтів з ТІА та ІІ., оскільки СКТ доступніший, не дорогий і швидкий метод візуалізації [EFNS, 2006; АНА/ASA, 2007].

Висока чутливість МРТ особливо стає в нагоді у виявленні інфаркту в ділянці вертебро-базиллярного басейну, лакунарного інфаркту та маленьких кіркових інфарктів. Дифузійно-зважена МРТ (ДЗ МРТ) набагато чутливіша у виявленні гострої ішемії в межах 8-12 годин від початку симптомів, ніж СКТ [2, 4, 10, 21]. Інші МРТ послідовності (fluid-attenuated inversion recovery – FLAIR, T2, T1) менш чутливі в ранньому виявленні ішемічного пошкодження мозку, проте необхідні для ідентифікації патології, що імітує інсульт (наприклад, розсіяний склероз, енцефаліт, гіпоксичне мозкове пошкодження, тощо) [21]. Проведення МРТ особливо важливе у пацієнтів з підозрою на ІІ. з незвичайними клінічними проявами та незвичайною етіологією або в пацієнтів з підозрою на інші захворювання, що імітують інсульт, але не підтвержені на СКТ [АНА/ASA, 2007]. Таким чином:

- Всі пацієнти з підозрою на ІІ або ТІА повинні бути терміново обстежені шляхом візуалізації головного мозку СКТ або МРТ («терміново» - це щонайшвидше, в межах 24 годин від початку симптомів) (рівень обґрунтованості А) [EFNS, 2006; CSS, 2008; NSF, 2010].
- У більшості випадків початковим нейровізуалізаційним методом є безконтрастна СКТ (рівень обґрунтованості В) [АНА/ASA, 2007; CSS, 2008].
- Візуалізація головного мозку рекомендується перед проведенням будь-якої специфічної терапії в лікуванні гострого ІІ. (рівень обґрунтованості А) [АНА/ASA, 2007].
- Усім хворим з ТІА та ІІ. (з легким неврологічним дефіцитом) в каротидному басейні, хто потенційно є кандидатом на каротидну реваскуляризацію (ендартеректомію, стентування або ангіопластику) та госпіталізовані у спеціалізовані центри необхідно проводити термінову (протягом 24 годин) візуалізацію інтра- та екстракраніальних артерій (рівень обґрунтованості В) [EFNS, 2006; CSS, 2008; NSF, 2010; АНА Imaging, 2009].

Базисне лікування та відновлення гомеостазу

Під базисним лікуванням розуміють основні терапевтичні стратегії, що направлені на стабілізацію стану хворого та корекцію тих порушень, що можуть ускладнити відновлення неврологічних функцій. Базисна терапія включає підтримку функцій дихання і кровообігу, корекцію метаболічних та волемічних порушень, контроль рівня артеріального тиску.

Моніторинг та загальне ведення. У хворих з неускладненим перебігом інсульту рекомендується моніторинг неврологічного статусу, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, температури тіла та насичення гемоглобіну киснем (SpO_2) (Рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008].

Рекомендується проведення моніторингу серцевої діяльності протягом 24 годин після інсульту з метою виявлення фібриляції передсердь та інших потенційно небезпечних аритмій, які можуть потребувати невідкладного втручання (Рівень обґрунтованості В) [AHA/ASA, 2007].

Основною метою інтенсивної терапії є попередження гіпоксії та пов'язаного з нею збільшення ушкодження головного мозку. Найбільш поширеними причинами гіпоксії є часткова обструкція верхніх дихальних шляхів, гіповентиляція, аспіраційна пневмонія та ателектази [19].

Пацієнти без ознак гіпоксії не потребують додаткової подачі кисню (Рівень обґрунтованості В) [AHA/ASA, 2007]. Додаткова подача кисню рекомендується хворим із $\text{SpO}_2 < 92-95\%$ (Рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008].

У пацієнтів з гострим інсультом та порушенням свідомості або функцій черепних нервів бульбарної групи необхідно підтримувати прохідність дихальних шляхів, санувати трахеобронхіальне дерево та оптимізувати вентиляцію легень (може знадобитися штучна вентиляція легень) (Рівень обґрунтованості С) [AHA/ASA, 2007].

Гіпертермія у хворих на гострий ішемічний інсульт асоціюється з несприятливим прогнозом та підвищенням ризику летальності, що вірогідно пов'язано з підвищенням активності метаболічних процесів, збільшенням вивільнення нейромедіаторів, підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, індукцією апоптозу та запалення, накопиченням лактату та підвищенням рівня продукції вільних радикалів. У ході експериментальних досліджень був встановлений прямий зв'язок між гіпертермією, розміром вогнища і несприятливим прогнозом [9, 15].

В міжнародних настановах рекомендується лікування лихоманки (при температурі $>37,5^\circ\text{C}$) за допомогою парацетамолу (ацетамінофену) в дозі 6000 мг/добу і фізичного охолодження (Рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008].

Профілактичне призначення антибіотиків у імунікомпетентних пацієнтів не рекомендується (Рівень обґрунтованості В) [ESO, 2008].

Рекомендується пошук супутньої інфекції при підвищенні температури тіла $>37,5^\circ\text{C}$ (Рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008].

Артеріальна гіпертензія. Існує поняття U- подібного взаємозв'язку між АТ і летальністю хворих на інсульт: як високі, так і низькі цифри АТ асоціюються з підвищеним

ризиком ранньої і пізньої летальності [10]. В найгострішій фазі інсульту (перші 24 години – 7 діб) треба уникати використання вазоактивних (судинороширюючих) і специфічних антигіпертизивних препаратів [19]. Швидке зниження АТ у хворих на гострий ішемічний інсульт може бути небезпечним. Існує консенсус, що активне зниження АТ проводять, коли діастолічний АТ перевищує 120 мм рт. ст. або систолічний АТ понад 220 мм рт. ст. Зокрема:

- Не рекомендується рутинне зниження АТ в гострому періоді інсульту (Рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008].
- Рекомендується обережне зниження АТ у пацієнтів з рівнем АТ >220/120 мм рт. ст. при повторних вимірюваннях, з вираженою серцевою недостатністю, диссекцією аорти, гіпертонічною енцефалопатією (Рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008].
- Слід уникати різкого зниження АТ (Рівень обґрунтованості С) [ESO 2008]. Знижувати АТ доцільно приблизно на 15% протягом 24 годин. Рівень цільового АТ не визначений (Рівень обґрунтованості С) [AHA/ASA, 2007].
- Не має достатньо даних щодо переваги окремих препаратів для зниження артеріального тиску у пацієнтів з гострим інсультом (Рівень обґрунтованості С) [AHA/ASA, 2007].

Загальний алгоритм та підходи до зниження АТ у хворих на ішемічний інсульт представлена в таблиці 3.

Таблиця 3

Підходи до зниження АТ у хворих на гострий інсульт [SIGN118, 2010; AHA/ASA, 2007]

| |
|--|
| <p><u>Лікування пацієнтів, яким планується проведення тромболітичної терапії або інші реперфузійні втручання.</u></p> <p>Рівень АТ: САТ > 185 мм рт. ст. або ДАТ >110 мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none">• Лабеталол від 10 до 20 мг в/в протягом 1-2 хв., можна повторювати (тривалість дії 10-20 хв.) до максимальної дози 300 мг. Не слід застосовувати $\alpha\beta$-блокатори при ЧСС менше 60 скорочень за хв. або:• Урапіділ – 1,25-2,5 мг в/в болюсно з наступною інфузією 5-40 мг/год. або:• Есмолол – 250-500 мг в/в болюсно з наступною інфузією 50-100 мкг/кг/хв. <p><u>Препарати другої лінії:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Никардипин 5 мг/годину в/в крапельно під контролем АТ (титрувати, додаючи по 2,5 мг/годину кожні 5 хвилин до 15 мг/годину) або:• Еналаприлат 1,25-5 мг в/в струменево протягом 5 хв. (тривалість дії 6 годин). <p><u>Контроль АТ під час і після тромболітичної терапії або інших реперфузійних втручань.</u> Слід проводити моніторинг АТ кожні 15 хв. під час терапії і наступних 2 годин, потім кожні 30 хв. протягом 6 годин, потім кожну годину протягом 16 годин.</p> <p>Якщо під час або після тромболітичної терапії АТ підвищується: систолічний АТ > 185 мм рт. ст. або діастолічний АТ >110 мм рт. ст., проводяться заходи зі зниження АТ як вказано в таблиці. У випадку коли не вдалося досягнути бажаного антигіпертензивного ефекту, вводять нітропрусид натрію 0,5-10 мкг/кг/хв. під контролем АТ.</p> <p>При ДАТ > 140мм рт ст Нітропрусид в/в 0,5 мкг/кг/хв. і постійний моніторинг АТ (манжетка на протилежній руці) !</p> <p><u>Терапія у хворих, які не є кандидатами для тромболітичної терапії (АТ >220/120 мм рт. ст.).</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Лабеталол від 10 до 20 мг в/в протягом 1-2 хв., можна повторювати (тривалість дії 10-20 |
|--|

хв.) до максимальної дози 300 мг. Препарат не слід застосовувати при ЧСС менше 60 уд./хв. або:

- Урапіділ – 1,25-2,5 мг в/в болюсно з наступною інфузією 5-40 мг/год. або:
- Есмолол – 250-500 мг в/в болюсно з наступною інфузією 50-100 мкг/кг/хв.

Препарати другої лінії:

- Інфузія нікардипіну 5 мг/год., титрувати по 0,25 мг/год. з інтервалом від 5 до 15 хв. Максимальна доза 15 мг/год.; коли цільовий тиск досягнутий, необхідно зменшити дозу до 3 мг/год. або:
- Еналаприлат 1,25 -5 мг в/в струменево протягом 5 хв. у 50 мл фізіологічного розчину (тривалість дії 6 годин). або:
- При ДАТ > 140 мм рт.ст. – Нітропрусид в/в 0,5 мкг/кг/хв. під постійним контролем АТ!

Клінічні дослідження показали, що **гіперглікемія** у хворих з інсультом асоціюється з несприятливими наслідками лікування та більшим за об'ємом вогнищем із залученням кори, враховуючи пацієнтів після тромболітичної терапії. На сьогоднішній день рекомендується:

- Проводити моніторинг рівня глюкози (Рівень обґрунтованості С) [ESO 2008]. Рівень глюкози слід визначити повторно, якщо попередній її рівень виходив за межі норми або у пацієнта в анамнезі є цукровий діабет (Рівень обґрунтованості В) [ESO 2008].
- При рівні глікемії >10 ммоль/л рекомендується зниження рівня глюкози крові за допомогою інсуліну – 2 од/годину в/в повільно (Рівень обґрунтованості С) [ESO 2008].
- При гіпоглікемії (<2,8 ммоль/л) рекомендується внутрішньовенне введення декстрози чи інфузія 10-20% розчину глюкози (Рівень обґрунтованості С) [ESO 2008].

Інфузійна терапія. Більшість пацієнтів з гострим інсультом є дегідратованими вже при надходженні до стаціонару, що асоціюється з несприятливими наслідками лікування. Як правило, пацієнтам з гострим інсультом вводять рідину внутрішньовенно, особливо із порушеною свідомістю та розладами ковтання. Найбільш ефективний тип чи об'єм інфузії не визначений [9, 19]. Сучасні рекомендації по проведенню інфузійної терапії при ІІ. передбачають:

- Рутинне раннє визначення стану водного балансу та внутрішньовенне введення рідини для підтримки нормальної осмолярності плазми крові (285-310 мосм/л), тобто еуволемії (Рівень доведеності С) [SIGN118, 2010].
- Рекомендується активний моніторинг водно-електролітного балансу у пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом і розладами ковтання (Рівень обґрунтованості С) [ESO 2008].
- Для відновлення водного балансу протягом перших 24 годин від початку інсульту рекомендується 0,9% розчин NaCl (Рівень обґрунтованості С) [ESO 2008].
- Для попередження ятрогенної гіперглікемії перевагу слід надавати 0,9% розчину NaCl перед глюкозовмісними препаратами (Рівень обґрунтованості В) [SIGN118, 2010].

- Гемодилуція не рекомендується як рутинний метод у хворих на гострий інсульт, за винятком випадків поліцитемії (Рівень обґрунтованості А) [SIGN118, 2010].
- Гіпотензію, що виникла внаслідок гіповолемії, слід корегувати шляхом внутрішньовенного введення рідини (0,9% розчину NaCl); при низькому артеріальному тиску, який виник внаслідок зменшення серцевого викиду, рекомендується лікування аритмій чи відновлення скоротливої здатності серця (Рівень обґрунтованості С) [AHA/ASA, 2007].

Клінічне харчування. Усі хворі на гострий інсульт повинні бути обстежені на предмет зниженого харчування (мальнутриції) або виявлення факторів ризику розвитку мальнутриції. Скринінг повинен повторюватися кожного тижня (Рівень обґрунтованості С) [NICE, 2008].

Хворим, які здатні адекватно харчуватися, рутинна харчова підтримка не рекомендується (Рівень обґрунтованості С) [NICE, 2008]. Крім того:

- У хворих на гострий інсульт повинен проводитися скринінг здатності до ковтання перед тим, як будуть призначені пероральні медикаменти та проведене харчування (Рівень обґрунтованості С) [NICE, 2008].
- У пацієнтів, які не можуть отримувати адекватну кількість рідини та поживних речовин per os, рекомендується раннє встановлення назогастрального зонду (Рівень обґрунтованості С) [NICE, 2008].

Специфічне лікування в ранньому періоді ішемічного інсульту

Антитромботичні засоби

Результати проведених досліджень свідчать про невелике, але статистично значуще зниження летальності та частоти ускладнень (включаючи повторні ішемічні події) при призначенні ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в дозі 160–325 мг на день протягом 48 год. після появи симптомів ішемічного інсульту. Переваги АСК пов'язані скоріше з профілактикою повторних інсультів в ранньому періоді, ніж з обмеженням власне неврологічних наслідків інсульту. Лікування АСК також зменшує ризик тромбозів глибоких вен та тромбоемболій, але в цьому відношенні поступається за ефективністю прямим антикоагулянтам. Тому існують наступні рекомендації:

- АСК (160–325 мг на добу) має бути призначена усім хворим з ішемічним інсультом якомога швидше від початку захворювання, але не пізніше 48 год з моменту появи симптомів. Першу дозу АСК слід прийняти одразу після того, як за допомогою нейровізуалізації було виключено внутрішньочерепний крововилив (рівень обґрунтованості А) [ESO, 2008, RCP, 2008, AHA/ASA, 2007].

- Після перших 14 днів лікування дозу АСК можна зменшити до профілактичної (75–100 мг на день), яку використовують протягом тривалого часу, доки не прийнято рішення щодо іншого антитромботичного лікування (рівень обґрунтованості А) [RCP, 2008].

Наразі бракує даних клінічних випробувань щодо безпечності та ефективності інших антитромботичних засобів (як монотерапії або у комбінації з АСК) в ранньому періоді ішемічного інсульту. Тому використання інших антитромбоцитарних засобів, включаючи комбіновані, в ранньому періоді ішемічного інсульту не рекомендується (рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008, АНА/ASA, 2007].

Лікування прямими **антикоагулянтами** (гепарин, гепарини з низькою молекулярною масою або гепариноїди) не зменшує ризик ані повторних інсультів в ранньому періоді (при будь-яких підтипах ішемічних інсультів, включаючи кардіоеMBOLІЧНІ), ані прогресування інсульту. Натомість при лікуванні прямими антикоагулянтами зростає ризик як симптомної геморагічної трансформації інфаркту мозку (особливо у хворих з тяжкими інсультами), так і позачерепних кровотеч. Тому сьогодні вважається, що за відсутності спеціальних показань (наприклад, тромбоемболія легеневої артерії), при ішемічному інсульті не рекомендується використання лікувальних доз антикоагулянтів (наприклад, внутрішньовенна інфузія гепарину) (рівень обґрунтованості А) [АНА/ASA, 2007].

Слід пам'ятати також, що лікування антикоагулянтами не можна використовувати замість тромболізу алтеплазою у хворих, які відповідають критеріям відбору для тромболітичної терапії (рівень обґрунтованості А) [АНА/ASA, 2007].

Тромболітична терапія

Тромболітична терапія шляхом внутрішньовенного введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (рТАП, алтеплаза) є єдиним видом специфічного медикаментозного лікування хворих на ішемічний інсульт з доведеною ефективністю, яке схвалено у АНА/ASA (2007). Тромболітична терапія рТАП асоціюється зі зниженням ризику інвалідності та поліпшенням наслідків захворювання у багатьох категорій хворих. Продовжуються дослідження інших засобів для тромболітичної терапії (тенектеплаза, десмотеплаза, проурокиназа тощо), але наразі використання жодного з них при ішемічному інсульті не рекомендується.

Згідно з офіційною інструкцією лікарського засобу, починати тромболізіс (вводити боліус рТАП) дозволено протягом перших 3 годин з моменту появи перших симптомів інсульту, хоча межі «терапевтичного вікна» ще остаточно не визначені. Вже майже два десятиріччя девізом спеціалістів з лікування гострого інсульту є вислів «час – це мозок!». Він підкреслює: чим швидше розпочато тромболізіс, тим вище імовірність хорошого результату. При гострій вогнищевій ішемії мозку кожної хвилини гине близько 2 млн.

нейронів, тому ефективність лікування зменшується буквально з кожною хвилиною. Лікування хворих, які відповідають критеріям відбору, слід розпочинати якомога раніше (незалежно від того, скільки ще залишається часу в межах «терапевтичного вікна»).

Критерії відбору хворих для тромболітичної терапії при ішемічному інсульті, показання та протипоказання до проведення тромболізу, дозування тромболітика, підготовка хворих та сам протокол проведення тромболізу при ішемічному інсульті детально висвітлені в сучасних клінічних настановах, зокрема, в згаданому вище „Уніфікованому протоколі...”[1]. Тут же вважаємо потрібним додати наступне.

Незважаючи на доведену ефективність, тромболітична терапія застосовується в країнах Європи лише у 1-7% хворих з ішемічним інсультом, що пов'язано з жорсткими критеріями відбору хворих для проведення цього методу лікування. Іншими факторами, які обмежують широке використання цього методу, є його висока вартість та необхідність нейровізуалізації шляхом проведення МРТ або КТ, які недоступні в більшості клінік України. Враховуючи всі обставини та умови застосування tPA, малоймовірно що цей препарат у найближчому майбутньому широко увійде в рутинну клінічну практику лікування ішемічного інсульту в нашій країні. Впровадженню тромболітичної терапії в Україні, на думку багатьох експертів, могли б сприяти наступні заходи:

- ✓ підвищення інформованості населення про інсульт як ургентне захворювання, яке вимагає госпіталізації у профільний заклад протягом лічених хвилин;
- ✓ налагодження взаємодії між усіма структурами, які приймають участь в лікуванні хворих – співробітниками швидкої допомоги, приймального та діагностичного відділень, неврологічною, нейрохірургічною, анестезіологічною службами, які могли б упродовж «золотого часу» встановити діагноз і розпочати лікування;
- ✓ створення достатньої кількості інсультних відділень та їх адекватне оснащення;
- ✓ впровадження страхової медицини, яка могла б покрити витрати на проведення тромболітичної терапії.

Підсумовуючи інформацію про тромболітичну терапію при ІІ, хочемо нагадати сучасні рекомендації:

- Всі хворі з ішемічним інсультом мають бути негайно розглянуті як кандидати для проведення тромболітичної терапії, якщо є можливість розпочати лікування протягом перших 4,5 год. від початку захворювання. Тромболізіс протягом перших 3 год. слід проводити тільки у хворих, які відповідають критеріям відбору (рівень обґрунтованості А) [CSS, 2008; RCP, 2008; АНА/ASA, 2007].
- Внутрішньовенний тромболізіс рТАП має проводитись виключно у лікарнях, які відповідають певним вимогам (необхідна інфраструктура, підготовлений персонал,

локальні протоколи тромболітичної терапії, подальшого спостереження та лікування ускладнень) та тільки під наглядом лікаря, який є спеціалістом з лікування інсульту та має досвід тромболітичної терапії (рівень обґрунтованості C) [NSF, 2010; RCP, 2008].

- Усі хворі, що відповідають критеріям відбору для тромболітичної терапії, мають отримати лікування протягом 60 хвилин з моменту доставки у лікарню (рівень обґрунтованості C) [CSS, 2008; RCP, 2008].
- Лікування алтеплазою має проводитись згідно рекомендацій Американської інсультної асоціації: загальна доза – 0,9 мг/кг маси тіла (не більше 90 мг), 10% від загальної дози (0,09 мг/кг) вводять як внутрішньовенний болюс за 1 хвилину, а 90% (0,81 мг/кг) – шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 60 хвилин (рівень обґрунтованості A) [CSS, 2008; АНА/ASA, 2007; RCP, 2008].
- Використання інших фібринолітиків (зокрема стрептокінази) для тромболізу при ішемічному інсульті поза межами наукових досліджень не рекомендується (рівень обґрунтованості A) [АНА/ASA, 2007].
- Будь-які додаткові втручання, що можуть використовуватись разом з тромболізом, не рекомендуються (рівень обґрунтованості B) [АНА/ASA, 2007].
- Кожному хворому, у якого немає протипоказань, через 24 год. після тромболізу має бути призначена АСК (рівень обґрунтованості C) [RCP, 2008].

Нейропротектори

Лікувальні засоби, що зменшують пошкодження, запобігають загибелі або сприяють відновленню клітин мозку після гострої ішемії або реперфузії (так звані нейропротектори), можуть зменшувати неврологічний дефіцит та поліпшувати результати лікування інсульту. Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування, а потреба у нейропротекторах сьогодні є навіть більшою, ніж раніше. В експерименті при ішемічному інсульті досліджено понад 1000 речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливі. Однак наразі жодна з цих речовин не продемонструвала беззаперечної ефективності (тобто здатності істотно поліпшувати клінічно значущі результати лікування захворювання) у контрольованих клінічних випробуваннях при ішемічному інсульті, і, відповідно, не отримала дозволу на клінічне використання. Слід зазначити, що не всі потенційні нейропротектори виявилися безпечними – в деяких дослідженнях результати в групі активного лікування були гіршими, ніж у контрольній групі, або частота небажаних подій виявилася неприпустимою.

Ми можемо констатувати, що на теперішній час жодні втручання або 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) [AHA/ASA, 2007; ESO, 2008; RCP, 2008; NSF, 2010].

Лікування та профілактика набряку мозку

Набряк головного мозку зазвичай розвивається в перші 24-48 годин від початку інсульту, досягає свого максимуму на 3-5 добу і починає повільно регресувати на 7-8 добу [10, 19]. У деяких хворих з інфарктом в басейні середньої мозкової артерії набряк мозку і внутрішньочерепна гіпертензія можуть призвести до грижового випинання та дислокації найбільш рухомих ділянок мозку, що спричиняє компресію стовбурових структур. Розвиток великого півкульного інсульту внаслідок повної чи значної оклюзії середньої мозкової артерії обов'язково супроводжується розвитком масивного набряку мозку і значним підвищенням внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) [ESO, 2008]. Помірний набряк мозку може розвиватися під час реперфузії після успішного тромболізу з використанням tPA (альтеплази).

При виникненні симптомів підвищення ВЧТ необхідно в першу чергу усунути больовий синдром, нормалізувати температуру тіла, виключити гіпоксемію, гіперкапнію, виражене підвищення АТ, попередити повороти голови для запобігання компресії вен ший [ESO, 2008].

Для практичних лікарів подаємо рекомендації з **застосування осмотично активних речовин:**

- При симптомах гострого підвищення ВЧТ застосовують осмотично-активні розчини: маннітол (25-50 г з інтервалом у 3-6 годин), гіпертонічні розчини NaCl (10% по 50-100 мл) (рівень обґрунтованості В) [ESO, 2008].
- При внутрішньочерепній гіпертензії більш ефективно повторне застосування невеликих доз маннітолу (0,25-0,5 г/кг) струменево чи болюсно, ніж постійна крапельна інфузія сумарної дози (рівень обґрунтованості В) [AHA/ASA, 2007].
- При застосуванні осмотично-активних речовин осмолярність плазми не повинна перевищувати 320 мосм/л (рівень обґрунтованості С) [15].
- Застосування гліцеролу знижує короткострокову летальність, проте не впливає на довгострокове виживання хворого (рівень обґрунтованості В) [NSF, 2010]. Препарат для парентерального використання (для зниження ВЧТ) в Україні не зареєстрований.

Стосовно інших методів лікування набряку мозку та внутрішньочерепної гіпертензії, існують наступні рекомендації:

Для швидкого зниження ВЧТ можуть бути застосовані внутрішньовенні атестетики: барбітурати (тіопентал натрію), пропофол та бензодіазепіни (сибазон, мідазолам) – болюсно чи у вигляді постійної інфузії (рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008].

Застосування внутрішньовенних атестетиків вимагає моніторингу АТ та встановлення контролю дихальних шляхів (інтубація трахеї).

У хворих з підвищеним ризиком клінічно-значимого набряку легень рекомендують обмежити використання гіпоосмолярних розчинів (та потенційно гіпоосмолярних, таких як 5% глюкоза) як для в/в так і для ентерального введення (рівень обґрунтованості С) [ESO, 2008].

Кортикостероїди не рекомендовані для рутинного застосування при лікуванні набряку мозку і внутрішньочерепної гіпертензії (рівень обґрунтованості А) [AHA/ASA, 2007; ESO, 2008].

Фуросемід не рекомендований для рутинного застосування при лікуванні набряку мозку і внутрішньочерепної гіпертензії (рівень обґрунтованості С).

Гіпервентиляція не рекомендована для рутинного застосування при лікуванні внутрішньочерепної гіпертензії (рівень обґрунтованості В) [AHA/ASA, 2007; ESO, 2008].

Висновки:

1. Результати лікування хворих з тяжкими ішемічними інсультами головним чином залежать від якості проведення інтенсивної терапії.
2. При виборі методики інтенсивної терапії слід надавати перевагу тим, ефективність яких найбільш доведена.
3. Специфічне лікування ішемічного інсульту ефективно лише у межах вузького «терапевтичного вікна», що суттєво обмежує застосування цього методу терапії.
4. Цілеспрямована неспецифічна інтенсивна терапія, що базується на даних сучасних методів моніторингу, повинна застосовуватись у переважній більшості хворих з тяжким перебігом інсульту.

Список літератури:

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострі порушення мозкового кровообігу. Ішемічний інсульт. К., 2012. – 76 с.
2. Acker JE III, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK. American Heart Association; American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems, Stroke Council. Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/ American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. Stroke. 2007;38:3097-3115.
3. Albers GW, Lansberg MG, Norbash MD, Tong DC, O'Brien MW, Woolfenden AR, Marks MP,

- Moseley ME. Yield of diffusion-weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients. *Neurology*. 2000;54:1562–1567.
4. Alberta provincial stroke strategy (APSS). Pre-Hospital Care. Alberta Provincial Stroke Strategy Pillar 2. Pillar 2 Prehospital Working Group. November 2009; 1-12.
 5. Bart M Demaerschalk, Mayo Clinic Arizona, Phoenix, AZ; Rema Raman, Karin Ernstrom, Brett C Meyer, Univ California San Diego, San Diego, CA; - for the STRoke DOC and STRoke DOC-AZ Investigators; Univ California San Diego and Mayo Clinic Arizona, San Diego, CA and Phoenix, AZ. Efficacy of Site Independent Telemedicine: Pooled Analysis of the STRoke DOC and STRoke DOC-AZ Telemedicine Stroke Trials. Abstracts From the 2010 International Stroke Conference: Oral Presentations. *Stroke* 2010;41;246
 6. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:611–620.
 7. Canadian Stroke Strategy. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care, (updated 2008) (CSS, 2008).
 8. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
 9. European Stroke Organization. Guidelines for Management of Ischemic Stroke, 2008 (ESO 2008).
 10. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: a Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups (2007) (AHA/ASA, 2007).
 11. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
 12. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005;36:720–723.
 13. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
 14. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke*. 2007;38:2765-2770.
 15. National clinical guideline for stroke. Third edition. Incorporating the recommendations from initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA) by the National Institute for Health and Clinical Excellence // London: Royal College of Physicians, 2008 (NICE, 2008).
 16. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010, Melbourne Australia (NSF, 2010).
 17. Perkins CJ, Kahya E, Roque CT, Roche PE, Newman GC. Fluid-attenuated inversion recovery and diffusion- and perfusion-weighted MRI abnormalities in 117 consecutive patients with stroke symptoms. *Stroke*. 2001;32:2774–2781.
 18. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005;64:817–820.
 19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN118, 2010). Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline (2010) (SIGN118, 2010).
 20. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour UG, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, et al. What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technology Assessment*. 2004; 8(1):iii, ix-x, 1-180.
 21. Yu RF, San Jose MC, Manzanilla BM, Oris MY, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.

Современные рекомендации и отечественные реалии в интенсивной терапии острого ишемического инсульта

О.А.Галушко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, г.Киев

Резюме. Инсульт является одной из острейших медико-социальных проблем, для решения которой необходимо объединение усилий, тщательное изучение мирового опыта и решительные последовательные действия. В статье представлен обзор современных рекомендаций по неотложной помощи, диагностике, ведению и интенсивной терапии больных ишемическим инсультом.

Ключевые слова: инсульт, ишемический инсульт, нейровизуализация, базисная терапия, артериальная гипертензия, тромболитическая терапия, нейропротекторы.

Intensive therapy of ischemic stroke: modern recommendations

O.A.Galushko

National Medical Academy of Postgraduate Education named after Platon L.Shupyk, Kyiv

Summary. Stroke is one of the most important medical-social problem, for decision which necessary association effort, close examination of the world experience and resolute consequent actions. The review of modern recommendation on urgent help, diagnostics, conduct and intensive therapy of patients with acute stroke is presented in the article.

Keywords: stroke, ischemic stroke, neurovisualization, base therapy, arterial hypertension, thrombotic therapy, neuroprotection.