

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ С ПОЗИЦИИ РЕАНИМАТОЛОГА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Л. В. Усенко, Л. А. Мальцева, А. В. Царев

Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии
Днепропетровской государственной медицинской академии

Ischemic Attack as Seen by a Neuroresuscitator: Current Approaches to Intensive Care

L. V. Usenko, L. A. Maltseva, A. V. Tsarev

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Dnepropetrovsk State Medical Academy

*Реаниматология представляет собой науку и практику,
сочетающиеся со здравым смыслом и состраданием к больному.*

Питер Сафар (1988)

За последние десятилетия, вследствие углубления представлений о формировании ишемического повреждения головного мозга существенно изменились взгляды клиницистов на стратегию патогенетического лечения ишемического инсульта, применение тех или иных лекарственных средств. В связи с этим появилась необходимость в пересмотре подходов к интенсивной терапии пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде, с которым прежде всего сталкивается в клинической практике врач анестезиолог-реаниматолог. При этом можно полностью согласиться с мнением проф. Н. Е. Полищука, что на сегодняшний день «скорее исключением, чем правилом, является проведение простых, но действенных мероприятий — поддержка оптимальных уровня глюкозы, артериального давления (в частности, воздержание от резкого его снижения), метаболическая коррекция, предупреждение пролежней, инфекционных и тромбоэмболических осложнений, раннее начало всесторонней реабилитации, на которых базируется ведение больных в развитых странах и которые почти ничего не стоят (в буквальном, а не переносном смысле слова), по сравнению со стоимостью многих лекарственных средств, широко используемых в Украине в острый период инсульта, хотя нецелесообразность их назначения таким больным уже доказана» [9].

В настоящем обзоре мы постарались, говоря словами авторов одного из замечательных руководств по инсульту Ч. П. Ворлоу и соавт., «... убрать, насколько возможно, остающиеся нейродогмы, нейрофантазии и нейроастрофизиологию» [5] по отношению к стратегии интенсивной терапии острого периода ишемического инсульта.

Необходимо подчеркнуть, что залогом качества оказания медицинской помощи является внедрение в клиническую практику современных мировых стандартов, базирующихся на принципах доказательной медицины. В связи с этим рассматриваемые терапевтические стратегии основываются на рекомендациях, опубликованных Американской ассоциацией по инсульту (ASA) в 2003 г. [20]; Европейской инициативной группой по инсульту (EUSI) в 2003 г. [32], Американской академией неврологии (AAN) в 2002 г. [30], а также последних данных литературы.

Определение и современные концепции патогенеза ишемического инсульта

Инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения, характеризующееся внезапным (в течение минут, реже часов) появлением очаговой неврологической симптоматики (двигательных, речевых, чувствительных, координаторных, зрительных и других нарушений), иногда общемозговых нарушений (изменение сознания, головная боль, рвота и др.), подтвержденных или нет данными компьютерной томографии, которые сохраняются более 24 ч, либо приводят к гибели больного в более короткий промежуток времени вследствие причин цереброваскулярного происхождения [61].

Концепция порогового ишемического кровотока определяется критически низким уровнем мозгового кровотока (МК) и недостаточным поступлением кислорода в ткань мозга.

Известно, что МК для серого и белого вещества у здорового человека равен 50—55 мл/100г/мин⁻¹,

что составляет 15–20% сердечного выброса. При таком уровне МК общее потребление кислорода мозгом, измеряемое как скорость церебрального метаболизма кислорода (СЦМО₂), составляет 3,3–3,5 мл/100г/мин⁻¹ или 45 мл О₂ в минуту, т.е. 20% общего потребления О₂ организмом в покое. Часть О₂, извлеченного из крови, считается фракцией экстракции кислорода (ФЭК), являющейся постоянной величиной (примерно 1/3), потому что общий кровоток мозга (ОКМ), МК, СЦМО₂ и скорость церебрального метаболизма глюкозы (СЦМglu) тесно связаны между собой.

Кровоток в сосудах мозга в норме определяется также церебральным перфузионным давлением (ЦПД), которое соответствует среднему системному артериальному давлению (АД_{ср.}) в сосудах основания мозга: ЦПД = диастолическое АД (ДАД) + 1/3 пульсового АД — внутричерепное венозное давление (примерно 10 мм рт. ст.) [1, 34].

Важным является понятие саморегуляции МК, под которым понимают механизмы, обеспечивающие постоянство ЦПД при изменениях АД или внутричерепного давления (ВЧД). У здоровых лиц при колебании систолического АД (САД) в диапазоне от 50–70 до 180–200 мм рт. ст. саморегуляция МК сохраняется. У пациентов с артериальной гипертонией, нижний уровень САД при которой сохраняется саморегуляция МК, составляет 110–120 мм рт. ст., а верхний — достигает 240–280 мм рт. ст. Снижение САД на 30 % от исходного уровня вызывает уменьшение МК, что необходимо учитывать при проведении антигипертензионной терапии у таких больных [45, 57].

При снижении ЦПД происходит компенсаторная вазодилатация артерий и артериол, обеспечивающая поддержание МК на оптимальном уровне, что увеличивает объем крови в мозге и повышает ФЭК для поддержания оксигенации тканей [40]. При этом СЦМО₂ и СЦМglu поддерживаются на достаточном уровне, поэтому жалоб у пациента еще нет, так как снижается только перфузионный резерв.

Однако при ЦПД ниже 40–50 мл/100г/мин⁻¹ МК меняется параллельно АД, истощается резерв мозговой перфузии, а активность метаболизма поддерживается за счет повышения ФЭК. Такое несоответствие метаболических потребностей ткани уровню МК, сопровождающееся увеличенной ФЭК, получило название «мизерной» перфузии [23].

Первичные биохимические процессы в нейронах возникают при снижении МК до 50 мл/100г/мин⁻¹ и ниже и проявляются торможением синтеза белков, но функция нейронов еще сохраняется.

Уровень МК ниже 35 мл/100г/мин⁻¹ стимулирует переключение метаболизма глюкозы с аэробного пути на путь анаэробного гликолиза, при

этом возникают кратковременные нарушения функции нейронов.

МК ниже 20 мл/100г/мин⁻¹ — верхний ишемический порог (порог утраты электрической функции нейронов с сохранением их мембранного потенциала). Возникший дефицит энергообразования сопровождается повышением тонуса сосудов мозга, нарушением реологических свойств крови и микроциркуляции, появлением преходящих психоневрологических симптомов. При МК ниже 15 мл/100г/мин⁻¹ исчезают электроэнцефалографические (ЭЭГ) и вызванные потенциалы, но структурная организация нейронов сохраняется.

Критическим для необратимого повреждения клеток считают уровень МК 10 мл/100г/мин⁻¹ — нижний ишемический порог (порог утраты клеточного ионного гомеостаза). На этой стадии недостаток О₂ подавляет метаболизм в митохондриях, нарушается функция энергозависимых клеточных мембран, поддерживающих ионный гомеостаз, в результате чего развивается генерализованная недостаточность функции мембран.

При МК ниже 10 мл/100г/мин⁻¹ наступает абсолютная (полная) ишемизация и в течение 6–8 мин возникают необратимые повреждения нейронов и клеток нейроглии, формируется зона инфарктного ядра [1, 34].

Выявление двух критических порогов кровотока — утраты функции нейронов и утраты клеточного ионного гомеостаза — позволило сформулировать концепцию ишемической полутени (ischemic penumbra) [21] — основной точки приложения интенсивной терапии у пациентов с ишемическим инсультом.

Ишемическая полутень — это область ишемизированной, но жизнеспособной ткани мозга, которая окружает зону инфарктного ядра, это ткань в состоянии риска, поскольку кровоток в ней находится между двумя ишемическими порогом и соответствует критической перфузии, не обеспечивающей метаболические запросы ткани мозга. Структурная организация нейронов этой области сохранена, но имеет место дефект её функциональной активности — утрата электрической функции нейронов.

С клинической точки зрения значение ишемической полутени состоит в том, что нарушение функции нейронов в ней в течение 1–6 ч имеет обратимый характер. Именно за эту область мозговой ткани и ведется борьба в первые часы и дни заболевания с целью сохранить функцию нервных клеток а, следовательно, уменьшить выраженность неврологического дефицита.

Динамика функциональных и морфологических изменений нейронов ишемической полутени возможна в двух направлениях: восстановления их функции либо трансформации в инфаркт.

Первичная зона инфарктного ядра формируется через 3–6 ч с момента появления первых симптомов инсульта. Расширение очага инфаркта продолжается в течение 24–48 ч, возможно и более, в зависимости от степени снижения МК и выраженности аутоиммунной реакции. После этого размеры инфаркта практически не меняются.

Время, в течение которого с восстановлением перфузии сохраняется возможность нормального метаболизма и функции, получило название «терапевтического окна». В среднем продолжительность «терапевтического окна» с момента развития инсульта для всех нейронов ишемической полутени составляет 3 ч и не превышает 6 ч для нейронов самых периферических отделов на границе с веществом мозга с нормальной перфузией и метаболизмом O_2 [13, 41].

Определяющее значение в повреждающем действии на нейроны в зоне ишемической полутени имеют последовательно возникающие патофизиологические механизмы [1, 8, 27, 36, 54]: фокальный дефицит мозгового кровотока; глутаматно-кальциевая эксайтотоксичность; околоинфарктная деполяризация; образование свободных радикалов; оксидантный стресс; местное воспаление и генетически запрограммированная смерть клеток.

Несмотря на то что восстановление перфузии может спасти жизнеспособные, но функционально неполноценные клетки ишемической полутени и восстановить их функционирование, оно может оказывать и пагубное действие — вызвать реперфузионное повреждение ткани мозга. Р. А. Barber и соавт. [22] показали, что ранняя реперфузия выявляется у 61% обследованных и состоит из 2 компонентов: питающей (адекватной) и не питающей (неадекватной) перфузии. Примерно у 1/3 больных, перенесших ишемический инсульт, наступает ранняя адекватная реперфузия, ещё у половины (50%) обследованных — ранняя неадекватная реперфузия, которая затем трансформируется в постишемическую гипоперфузию.

Усиление перфузии в зоне сформировавшегося инфаркта мозга может увеличивать риск геморрагической трансформации, являющейся геморрагической фазой ишемического инсульта — маркера реперфузии ткани мозга [1, 34].

«Цепочка выживания» после инсульта

Успешная помощь при остром инсульте начинается с признания и населением, и специалистами в области здравоохранения того факта, что инсульт — это неотложное состояние, как острый инфаркт миокарда и травма. Пациент с острым инсультом, даже тот, у которого имеется легкая симптоматика, должен рассматриваться как неотложный пациент.

Успешная помощь при остром инсульте как неотложном состоянии зависит от цепи из 4 составляющих:

- 1) быстрое распознавание и реакция на клинические признаки, свидетельствующие о развитии инсульта.
- 2) максимально быстрая активизация службы скорой медицинской помощи.
- 3) приоритетная транспортировка с уведомлением принимающей больницы.
- 4) быстрая и точная диагностика и лечение в больнице [32].

Нельзя допускать потери времени после поступления пациента в больницу, поскольку время — это самый важный фактор, особенно в первые минуты и часы после развития инсульта. Начало лечения ишемического инсульта в пределах «терапевтического окна» является главным условием эффективности проводимой интенсивной терапии. Важным также является отметка времени начала развития инсульта с оценкой неврологического статуса. Стандартом для динамического мониторинга неврологического статуса являются неврологические шкалы: National Institute of Health Stroke Scale (шкала инсульта национального института здоровья США — NIHSS) (таблица) и Glasgow Coma Scale (шкала ком Глазго — GCS) [20].

Интенсивная терапия ишемического инсульта

1. Поддержание экстрацеребрального гомеостаза

Поддержание экстрацеребрального гомеостаза нацелено на стабилизацию витальных функций пациента в критическом состоянии, нарушения которых могут отрицательно влиять на исход инсульта, а также на обеспечение оптимальной физиологической базы для проведения специфической терапевтической стратегии.

Необходимо подчеркнуть, что обеспечение адекватного поддержания витальных функций составляет базовую терапию ишемического инсульта.

1.1 Респираторная терапия

Для лечения инсульта требуется поддержание нормальной респираторной функции и адекватной оксигенации крови, что является важным фактором для сохранения метаболической функции в зоне ишемической полутени.

При SpO_2 менее 94%, регистрируемой методом пульсоксиметрии, необходимо проведение оксигенотерапии через лицевую маску или назальные катетеры со скоростью 2–4 л/мин. Головной конец кровати следует приподнять на 15–30°.

Пациентам без признаков гипоксии проведение оксигенотерапии не рекомендуется [51].

При SpO_2 менее 90%, несмотря на проводимую оксигенотерапию, в случаях серьезного нару-

Шкала инсульта NIHSS

Функция	Степень нарушения	Балл
1A Уровень сознания	Не изменено	0
	Оглушение	1
	Сопор	2
	Кома	3
1B Ответы на вопросы	Правильно отвечает на 2 вопроса	0
	Правильно отвечает на 1 вопрос	1
	Не отвечает	2
1C Реакция на команды	Правильно выполняет 2 команды	0
	Правильно выполняет 1 команду	1
	Не выполняет ни одной команды	2
2 Парез взгляда	Взгляд нормальный	0
	Частичный парез взгляда	1
	Полный парез взгляда	2
3 Поля зрения	Сохранены	0
	Частичная гемианопсия	1
	Полная гемианопсия	2
	Билатеральная гемианопсия	3
4 Парез мимической мускулатуры	Отсутствует	0
	Лёгкий	1
	Частичный	2
	Полный	3
5 Двигательные функции верхней конечности: А) Левой, Б) Правой	Пареза нет	0
	Опускается медленно, за 5 с	1
	Быстро падает, менее чем за 5 с	2
	Не может преодолеть силу притяжения	3
	Движений в руке нет	4
6 Двигательные функции нижней конечности: А) Левой, Б) Правой	Пареза нет	0
	Опускается медленно, за 5 с	1
	Быстро падает, менее чем за 5 с	2
	Не может преодолеть силу притяжения	3
	Движений в ноге нет	4
7 Чувствительность	Не нарушена	0
	Гипостезия	1
	Анестезия	2
8 Атаксия	Нет	0
	В руке или ноге	1
	В руке и ноге	2
9 Речь	Нормальная	0
	Лёгкая афазия	1
	Выраженная афазия	2
	Тотальная афазия	3
10 Дизартрия	Нет	0
	Умеренная	1
	Выраженная	2
11 Невнимательность	Нет	0
	Легкая степень	1
	Тяжелая степень	2

Примечание. Оценка по шкале NIHSS (сумма баллов): 0 — состояние удовлетворительное, 3–8 — неврологические нарушения легкой степени, 9–12 — неврологические нарушения средней степени, 13–15 — тяжелые неврологические нарушения, 16–34 — неврологические нарушения крайней степени тяжести, 34 — кома. Сумма баллов 10 и менее указывает на благоприятный исход, а более 20 — на неблагоприятный.

шения респираторного паттерна, гиперкапнии, а также неврологического дефицита в 8 баллов и менее по шкале ком Глазго и высокого риска аспирации, необходима ранняя интубация трахеи, а по показаниям и проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

При ИВЛ необходимо подобрать режим, при котором повышение центрального венозного давления (ЦВД) будет минимальным — использование низких величин дыхательного объема при достаточной минутной вентиляции в режиме умеренной гипервентиляции и по самым строгим показаниям ис-

пользование режима ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ). «Борьба» пациента с респиратором недопустима [14, 20, 57].

Проведение кинетической терапии (только на фоне стабилизации гемодинамики) наиболее эффективно по следующей схеме: положение на спине — 3 ч, на боку — 1 ч, на животе — 3 ч (с валиком под плечевым поясом и крыльями подвздошных костей), на другом боку — 1 ч [18].

1.2 Коррекция циркуляторных нарушений

Оптимизация сердечного выброса с поддержанием высокого нормального АД и нормальной

частоты сокращений сердца является важной основой лечения инсульта.

ЦВД должно поддерживаться на уровне примерно 8–10 см вод. ст. и его мониторинг позволит заранее предупредить развитие дефицита или перегрузки объемом, поскольку и то и другое отрицательно влияет на церебральную перфузию. Внутрисосудистый объем должен сохраняться стабильным. У большинства пациентов необходимо поддерживать положительный водный баланс, при признаках отека головного мозга — слегка отрицательный.

Развитие артериальной гипотонии у больных с ишемическим инсультом — редкое явление; если она и наблюдается, то, как правило, за счет сопутствующей патологии: острого инфаркта миокарда, аритмии, передозировки лекарственных препаратов, сепсиса и пр.

При развитии гипотонии ее необходимо как можно быстрее корректировать, так как она суживает «терапевтическое окно», способствуя расширению зоны инфаркта и ухудшает прогноз. С целью коррекции необходимо адекватное волевическое восполнение кристаллоидами (при этом недопустимо введение 5% раствора глюкозы из-за риска увеличения отека мозга вследствие уменьшения осмолярности плазмы) и коллоидами, а также лечение сердечных аритмий; при неэффективности допустимо применение вазопрессоров.

Увеличение сердечного выброса может улучшить церебральную перфузию в тех областях, которые утратили свою ауторегуляторную способность после развития острой ишемии [20, 32].

У пациентов с ишемическим инсультом чаще, чем гипотония, наблюдается артериальная гипертония.

Коррекция артериальной гипертонии. Снижение АД уменьшает отек головного мозга и риск развития геморрагической трансформации инфаркта. Однако агрессивное лечение артериальной гипертонии может привести к вторичному снижению перфузии в ишемических регионах и расширению таким образом зоны инфаркта. Это связано с тем, что кровоток в зоне ишемической полутени пассивно зависит от АДср [48].

Необходимо отметить, что повышение АД может быть следствием корригируемых состояний (тревога, боль, реакция на гипоксию, гипогликемию или повышение ВЧД) и обычно спонтанно снижается в течение первых дней после начала инсульта.

Лечение артериальной гипертонии не проводят до тех пор, пока САД превысит 220 мм рт. ст., а ДАД — 120 мм рт. ст. Показатели должны быть подтверждены повторными измерениями.

Очевидно, что чрезвычайно высокие уровни АД недопустимы. Значения САД выше 220 мм рт. ст. и ДАД выше 120 мм рт. ст. являются показани-

ем для раннего, но осторожного без резкого снижения АД медикаментозного лечения.

Уровни САД 180 мм рт. ст. и ДАД 100–105 мм рт. ст. рекомендуется поддерживать у пациентов с гипертензией в анамнезе, в других случаях желательны более низкие значения АД (160–180/90–100 мм рт. ст.).

Показаниями для ургентной антигипертензивной терапии являются: острый инфаркт миокарда (чрезмерное снижение АД у пациентов с инфарктом вредно), гипертензионная энцефалопатия, сердечная недостаточность с развитием отека легких, острая почечная недостаточность или расслоение дуги аорты. У пациентов, подвергающихся тромболизису или введению гепарина, следует избегать САД выше 180 мм рт. ст..

Лекарственные препараты для лечения артериальной гипертонии у пациентов с ишемическим инсультом должны обладать короткодействующим эффектом и незначительно влиять на церебральный кровоток: цель — снижение АД на 10–15 % от исходного уровня [20, 32].

Препаратом первой линии для купирования артериальной гипертонии при ишемическом инсульте, отвечающим указанным требованиям, является лабеталол. Лабеталол является неселективным β -адреноблокатором, который обеспечивает одновременно селективное α_1 -адреноблокирующее и прямое сосудорасширяющее действие, что обуславливает быстрый и выраженный гипотензивный эффект. При этом снижение АД не вызывает развитие тахикардии. Лабеталол блокирует α - и β -адренорецепторы в соотношении 1:3. АД снижается, главным образом, за счет уменьшения общего периферического сопротивления сосудов. Препарат не влияет на сердечный выброс или незначительно снижает его. Рекомендуемые дозы лабеталола: а) 10–20 мг внутривенно (в/в) струйно в течение 1–2 мин; при необходимости повторяют инъекции с промежутками 10 мин (суточная доза 200 мг); б) в/в капельно 50–200 мг/сут в 200 мл 0,9 % раствора NaCl.

Препарат следует использовать осторожно у больных с бронхиальной астмой. Он противопоказан при атрио-вентрикулярной блокаде, синдроме слабости синусового узла, выраженной сердечной недостаточности [16].

Для купирования артериальной гипертонии возможно также применение а) нитроглицерина: начальная доза 5 мг в/в капельно, при необходимости повышают дозу на 2,5 мг каждые 5 мин до максимальной дозы 15 мг; б) клонидина (клофелина): 0,15 мг в/в; в) каптоприла: 6,25–12,5 мг *per os*, однако он имеет короткую продолжительность действия и может вызывать резкий эффект; г) при ДАД более 140 мм рт. ст.: натрия нитропруссид: начальная доза — 0,5 мкг/кг/мин в/в капельно с последующим мониторингом АД. Возможны серьезные побочные эффекты, такие как рефлектор-

ная тахикардия и ишемия миокарда кровообращения [20, 32].

Применение нифедипина сублингвально, нимодипина (нимотопа) парентерально противопоказано из-за риска резкого снижения АД и развития ишемического синдрома обкрадывания [32, 37].

1.3 Уровень гликемии

Гипергликемия при инсульте усугубляет метаболические расстройства у пациентов как с диабетом, так и без него, ухудшает неврологический исход ишемического инсульта, поэтому необходимо регулярно (каждые 2 ч) контролировать уровень глюкозы в крови [28, 58]. Уровень глюкозы в крови 10 ммоль/л и более требует немедленного применения инсулина. Если этот показатель не известен, то пациенту с инсультом нельзя вводить растворы, содержащие глюкозу. С другой стороны, гипогликемия в ряде случаев может имитировать клинику острого ишемического инсульта, поэтому её следует корректировать внутривенным введением болюса 40% раствора глюкозы или инфузией 10–20% раствора глюкозы, лучше через центральный венозный доступ [32].

1.4 Температура тела

Лихорадка ассоциирована с плохим неврологическим исходом при ишемическом инсульте. Она является маркером тяжести состояния и высокого риска летальности при ишемическом инсульте [39, 50].

Лихорадка часто наблюдается в течение первых 48 ч после начала инсульта. С другой стороны, необходимо помнить, что инфекция является фактором риска инсульта и развивается у многих пациентов. Это требует поиска возможного источника инфекции, чтобы начать соответствующее лечение, хотя эмпирическое лечение антибиотиками, антимикотическими и противовирусными препаратами не рекомендуется у иммунокомпетентных пациентов.

Лечить лихорадку необходимо при температуре тела 37,5 °C и более с применением антипиретиков и охлаждения тела [20, 32].

2. Поддержание

интрацеребрального гомеостаза

2.1 Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия рассматривается как наиболее эффективное направление в лечении ишемического инсульта, если она осуществляется в первые 3 ч и геморрагический компонент поражения исключен. В настоящее время из всех тромболитических агентов рекомендуется только рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA) — актилизе [10, 12, 60]; эффективность других тромболитиков, таких как ретиплаза, урокиназа, анистреплаза и стафилокиназа, не изучена. Применение стрептокиназы при ишемическом инсульте, согласно результатам проведенных мультицентровых клинических испытаний, недо-

пустимо, поскольку ассоциировано с плохими неврологическими исходами и возрастанием летальности [40, 46].

rt-PA (актилизе) вводится в первые 3 ч после развития острого ишемического инсульта (согласно EUSI, эффект от введения актилизе позже этого срока снижается, но сохраняется до 4,5 ч) в/в в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг). Вначале 10% рассчитанной дозы — болюсно в течение 1 мин, затем инфузия оставшейся дозы в течение 60 мин. Противопоказаниями при назначении препарата являются [20, 32]: САД более 185 мм рт. ст., ДАД более 110 мм рт. ст.; наличие внутричерепной геморрагии или подозрение на нее; наличие в анамнезе инсульта или тяжелой черепно-мозговой травмы во время предшествующих 3 мес; предшествующая гепаринотерапия; возраст более 80 лет; сумма баллов по шкале NIHSS более 22.

2.2 Антиагрегантная терапия

Аспирин. Результаты двух крупных рандомизированных, мультицентровых исследований показали, что применение аспирина, в течение первых 48 ч после развития ишемического инсульта снижает смертность и частоту повторного инсульта минимально, но статистически значимо [20, 30]. Необходимо отметить, что применение аспирина более безопасно, поскольку ниже риск развития геморрагической трансформации ишемического инсульта по сравнению с использованием гепаринов как нефракционированных, так и низкомолекулярных.

Применяют аспирин *per os* в дозе 100–300 мг в первые 24–48 ч с момента развития инсульта. Этот доступный и эффективный метод терапии должен быть использован при оказании неотложной помощи больному с ишемическим инсультом.

Аспирин применяют в течение 24 ч после проведения тромболизиса [32, 35].

При противопоказаниях к применению аспирина или его неэффективности назначают дипиридамол (курантил). Для профилактики повторного инсульта применение аспирина в комплексе с дипиридамолом (200 мг/сут) более эффективно, чем применение только одного аспирина.

Пентоксифиллин (трентал) — в/в капельно в дозе 2–3 мг/кг/сут. Улучшает реологические свойства крови путем угнетения агрегации тромбоцитов и улучшения деформируемости эритроцитов при отсутствии вазодилатирующего эффекта (не вызывает синдрома «обкрадывания») и активации метаболических процессов в нейронах [7, 10, 12].

2.3 Антикоагулянтная терапия

Раннюю антикоагулянтную терапию с помощью нефракционированных гепаринов (НФГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) часто применяют для лечения острого ишемического инсульта, но, к сожалению, ни одно из мультицентровых кли-

нических испытаний этой терапии, выполненных в последние годы, не выявило эффективности НФГ и НМГ при лечении ишемического инсульта. Показано, что применение НФГ или НМГ несколько улучшало исход, а также снижало частоту повторных инсультов и риск развития венозной тромбоэмболии, однако необходимо учитывать увеличение числа геморрагических осложнений.

Согласно современным международным рекомендациям, гепарин не должен рутинно использоваться у пациентов с острым ишемическим инсультом [20, 30, 32, 35].

Гепарин применяют по показаниям, таким как риск тромбоза глубоких вен, инсульт вследствие кардиогенной эмболии с высоким риском развития повторной эмболии (искусственные клапаны сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда с интрамуральными тромбами, тромбоз левого предсердия), тромбоз венозных синусов. В этих случаях рекомендуется профилактическое назначение умеренных доз НФГ (5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки) или НМГ (фраксипарин 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки или эноксапарин (клексан) 0,2 мл 1 раз в сутки). Гепарин противопоказан при обширных инфарктах мозга (более 50% бассейна средней мозговой), неконтролируемой артериальной гипертензии, а также не должен применяться в течение 24 ч после проведения тромболизиса [7, 10, 32].

2.4 Профилактика и терапия отека и набухания головного мозга

Ишемический отек головного мозга развивается в течение 24–48 ч после начала инсульта и достигает пика на 3–5-е сутки.

Целью противоотечной терапии является: а) снижение ВЧД; б) поддержание адекватного ЦПД; в) предотвращение вторичного повреждения мозга вследствие набухания [20]. Противоотечная терапия должна включать:

- ограничение объема вводимых инфузионных сред (недопустимо введение 5% раствора глюкозы);

- исключение факторов, повышающих ВЧД (гипоксия, гиперкапния, гипертермия);

- придание возвышенного положения (20–30°) головному концу кровати (пациентам с тяжелым инсультом не поворачивать голову в стороны в первые 24 ч);

- проведение мониторинга ВЧД, поддержание ЦПД на уровне более 70 мм рт. ст.

Для лечения отека и набухания головного мозга рекомендуются следующие фармакологические препараты и нефармакологические методы:

- гипервентиляция — поддержание PaCO_2 в пределах 30–35 мм рт. ст. Снижение PaCO_2 на 5–10 мм рт. ст. уменьшает ВЧД на 25–30 %. При этом PaCO_2 ниже 30 мм рт. ст. опасно углублением ишемических повреждений мозга. Применение гипервентиляции ограничено у пациентов с

гиповолемией (ЦВД ниже 30 мм вод. ст. и САД ниже 70–80 мм рт. ст.). Управляемую гипервентиляцию целесообразно проводить не более 2 ч в условиях медикаментозной седации. Однако этот метод остается спорным, поскольку вазоконстрикторный эффект гипокапнии уменьшает церебральную перфузию и может усугубить ишемическое повреждение мозга [11, 20, 62];

- на Украине нашел широкое применение препарат L-лизина эсцинат — комплекс водорастворимой соли сапонина эсцина из семян конского каштана и аминокислоты L-лизина. В сыворотке крови соль L-лизина эсцината быстро диссоциирует на ионы лизина и эсцина. Эсцин защищает от разрушения лизосомальными гидролазами гликозаминогликаны в стенках микрососудов и окружающей их соединительной ткани, нормализуя повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и оказывая антиэкссудативное и быстрое противоотечное действие. Препарат вводится в дозе 10 мл (8,8 мг эсцина) 2 раза в сутки строго внутривенно. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 25 мл — 22 мг эсцина. Курс лечения — до получения стойкого клинического эффекта, как правило, 6–10 сут [15, 11];

- гипертонические растворы, мобилизующие свободную жидкость во внутрисосудистое пространство и обеспечивающие снижение ВЧД, но только при интактном гематоэнцефалическом барьере, при его повреждении может развиваться синдром «рикошета». Маннитол — 25–50 г (0,25–0,5 г/кг; 1370 мосмоль/л) каждые 3–6 ч (осмотерапия эффективна в течение 48–72 ч), под контролем осмолярности плазмы (не должна превышать 320 мосм/л) [20, 32]. Показано, что противоотечный эффект достигается при использовании указанных умеренных доз препарата, так как применение высоких доз маннитола (1,5 г/кг) приводит к парадоксальному нарастанию отека мозга за счет аккумуляции осмотически активных частиц в веществе мозга [62]. Реосорбилакт — 900 мосмоль/л, сорбилакт — 1670 мосмоль/л.

- фуросемид — болюсно 40 мг в/в;

- барбитураты короткого действия, такие как тиопентал натрия, используемые в виде болюса, могут быстро и значительно уменьшить ВЧД, но эффект их кратковременный, поэтому препараты применяют только в острых кризисных ситуациях, например перед операцией. Лечение барбитуратами требует мониторинга ВЧД и ЭЭГ, а также тщательного мониторингирования гемодинамических параметров, так как может иметь место значительное падение уровня АД [17, 20].

Глюкокортикостероиды не назначают для лечения ишемического инсульта, поскольку их использование неэффективно для снижения ВЧД и ассоциировано с развитием иммуносупрессии и

инфекционных осложнений, гипергликемии и кровотечений [49].

2.5 Нейропротекторная терапия

Целью нейропротекторной терапии является удлинение периода «терапевтического окна», расширение возможности для тромболитической терапии, уменьшение размеров инфаркта мозга и защита от реперфузионного повреждения.

Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых реакций глутаматкальциевого «каскада», механизмов свободнорадикального окисления. Она должна быть начата с первых минут ишемии и продолжаться в течение первых 3 дней инсульта, особенно активно в первые 12 ч.

Вторичная нейропротекция направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии — блокаду провоспалительных цитокинов и ферментов, молекул клеточной адгезии, апоптоза и энергокоррекцию. Она может быть начата спустя 3–6 ч после развития инсульта и должна продолжаться по меньшей мере 7 дней [4, 59].

Практически для каждого этапа ишемического «каскада» разработан нейропротекторный препарат, однако до настоящего времени ни одно мультицентровое клиническое испытание данных препаратов не продемонстрировало эффективности их применения, поэтому международные рекомендации по лечению пациентов нейропротекторными препаратами отсутствуют [20, 29, 32]. Эта ситуация очень напоминает неудачу клинических испытаний антицитокиновой терапии при сепсисе в первой половине 90-х годов прошлого столетия [19]. Среди основных причин отрицательных результатов клинических испытаний препаратов для нейропротекции выделяют: гетерогенность групп исследования, проблемы статистической обработки полученных результатов и несовершенство дизайна самих испытаний [33, 38, 45].

Препараты для первичной нейропротекции

Сульфат магния — нейропротекторный препарат, к которому в последнее время значительно возрос интерес специалистов. Сульфат магния ослабляет развитие начальных звеньев поражающего нейроны глутаматного «каскада», угнетая высвобождение медиатора — глутамата из пресинаптических везикул. Кроме того, данный препарат вызывает блокаду потенциалзависимого ионного канала NMDA-рецепторов и в больших концентрациях действует как их неконкурентный антагонист. Более выраженный и быстрый эффект наблюдался в тех случаях, когда применение сульфата магния начиналось в первые 3–6 ч от начала развития мозгового инсульта. Суточная доза для взрослых составляет примерно 20 мл 25% раствора, медленно капельно в режиме равномерной инфузии. Во время введения магния сульфата необходим мониторинг АД [17, 44].

Глицин (аминоуксусная кислота) — нейромедиатор, он облегчает функцию глутаматергических синапсов и вызывает все присущие ноотропам эффекты, но в высоких дозах депрессирует глутаматергическую передачу и таким образом блокирует эксайтотоксичность. Препарат назначают в первые 6 ч от момента инсульта сублингвально в дозе 1–2 г/сут в течение 5 дней [4].

Препараты для вторичной нейропротекции

Глиатилин — соединение, содержащее 40% холина и превращающееся в организме в метаболически активный фосфорилхолин, способный проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Он предупреждает развитие деменции, облегчает процессы обучения и запоминания за счет увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина в мозговых структурах. При внутривенном применении глиатилина в острый период тяжелого ишемического инсульта в дозе 1 г 3–4 раза в сутки в течение 5 дней был выявлен его «пробуждающий» эффект [2].

Пирацетам (ноотропил) вводят болюсом, внутримышечно или инфузионно в дозе до 12 г/сут в 2 приема. Курс парентерального лечения 7–10 дней, затем пирацетам можно назначать per os из расчета 130–150 мг/кг/сут в 3–4 приема. Рандомизированные плацебо контролируемые исследования не выявили влияния пирацетама на снижение летальности у пациентов с ишемическим инсультом. Показано, что в группе пациентов, лечение которых было начато не позже 7 ч с момента развития инсульта, отмечалась тенденция к улучшению неврологического статуса [12, 31].

Семакс — нейропептид, аналог адренокортикотропного гормона (АКТГ 4-10). Препарат обеспечивает нейропротекторный эффект за счет торможения механизмов отсроченной смерти нейронов: цитокинового дисбаланса, воспаления, синтеза NO, оксидантного стресса и трофической дисфункции. Препарат назначают в первые 6 ч развития инсульта интраназально в дозе 6 мг 2 раза в сутки при состоянии средней тяжести и 9 мг 2 раза в сутки при тяжелом состоянии в течение 5 дней [3].

Цито-Мак или цитохром С вводят в дозе 0,25–0,5 мг/кг в сутки [12].

Токоферола ацетат — 2 мл 5% раствора 1–2 раза в сутки в/в или 2 капсулы 3 раза в сутки. Проведенные исследования не выявили нейропротекторного действия этого традиционного препарата, отмечена тенденция к более благоприятному течению заболевания.

Реамберин (4,5% раствор для инфузии) — препарат янтарной кислоты. Антиоксидантное действие связано с ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением в

мозге ГАМК за счет шунта Робертса. Янтарная кислота нормализует содержание гистамина и серотонина, прежде всего в мозге, не влияя существенно на АД и показатели работы сердца. Восстанавливает активность ключевого фермента митохондриальной цепи — цитохромоксидазы.

Реамберин вводят только в/в капельно со скоростью не более 90 капель в минуту (4–4,5 мл/мин) до 800 мл/сут. Курс 3–5 дней.

Цитофлавин — метаболический антигипоксанта, представляет собой комбинированный препарат из двух метаболитов (янтарной кислоты и рибоксина) и двух коферментов-витаминов (витамина В2 и никотинамида — РР). Вводят в/в капельно по 10 мл 2 раза в сутки, курс 10 сут. Длительность инфузии — 60 мин.

Эмоксипин — структурный аналог витамина В6, 1 % раствор; назначают в дозе 15 мл в/в капельно 10 дней, затем 5 мл внутримышечно 14 дней.

Мексидол — соль эмоксипина и янтарной кислоты, по 100 — 1000 мг в сутки в/в капельно [1, 10, 16].

Что касается препаратов на основе гемодиализатов (актовегин, солкосерил), то отсутствие результатов клинических испытаний их эффективности в качестве нейропротекторных средств при лечении острого ишемического инсульта в сочетании с высокой стоимостью и реальной опасностью переноса прионных инфекций делает не целесообразным их применение.

2.6 Гемодилюция

Несколько крупных клинических испытаний изоволемической гемодилюции не продемонстрировали снижение смертности или инвалидизации при лечении ишемического инсульта. Гиперволемическую гемодилюцию изучали в небольших рандомизированных исследованиях, которые дали противоречивые результаты [42, 52, 55].

2.7 Гипотермия

В настоящее время гипотермия рассматривается многими исследователями как наиболее многообещающий физический метод нейропротекторной защиты мозга. В 2001 г. проведены пилотные клинические испытания применения гипотермии в остром периоде ишемического инсульта [43]. Гипотермия была индуцирована в среднем через 6 ч с момента появления клинических симптомов, охлаждение проводилось до достижения целевой температуры 32 ± 1 °С от 12 до 72 ч. Получены результаты, свидетельствующие о безопасности данного метода и способности предотвращать расширение зоны инфарктного ядра, а также улучшать неврологическое течение ишемического инсульта.

Предполагаемый механизм действия гипотермии связан с ее способностью снижать церебральный метаболизм и ингибировать патохимический «каскад», связанный с реперфузионным повреждением, включая реакции, связанные с ге-

нерацией свободных радикалов, эксайтотоксичных аминокислот и кальция, вызывающих митохондриальное повреждение и апоптоз.

В дальнейших исследованиях будут определены оптимальная продолжительность лечебной гипотермии, уровень температуры и скорость охлаждения и согревания тела [53].

2.8 Перфторуглероды

Остается открытым вопрос о возможности применения в остром периоде перфторана. Использование данного препарата может быть перспективным, учитывая его газотранспортные, гемореологические, противоотечные и мембраностабилизирующие свойства. Необходимо проведение серьезных клинических исследований его эффективности [6]. Ранее были проведены преклинические и начаты ограниченные клинические испытания ревоксина (Neuron Therapeutics Corp.), представляющего собой перфторуглеродную эмульсию в комплексе с нутриентами. Предложена техника вентрикулостомии боковых желудочков мозга с последующей их перфузией ревоксином. Применение данного метода позволяет сокращать размеры инфаркта мозга и снижать ВЧД [24, 25, 26].

2.9 Препараты, противопоказанные в остром периоде ишемического инсульта

1. Вазоактивные препараты: дибазол, эуфиллин, папаверин, но-шпа, кавинтон (винпоцетин), ницерголин (сермион).

Обоснование: Целью терапии ишемического инсульта является улучшение ишемизированных зон. Гипоперфузия в зоне ишемической полутени ведет к развитию локального тканевого ацидоза, выраженность которого зависит от степени снижения перфузии. Поскольку ионы H^+ являются естественными химическими факторами, обуславливающими вазодилатацию, особенно артериол и прекапиллярных сфинктеров, то при развитии ацидоза в зоне ишемической полутени возникает застойная гиперемия. При этом максимально расширенные сосуды практически не реагируют на церебральные вазодилататоры. В связи с этим при применении вазодилататоров в основном происходит расширение кровеносных сосудов в интактных зонах, окружающих зону ишемической полутени. За счет снижения сопротивления кровотоку в бассейнах сосудов, кровоснабжающих ткань мозга вокруг ишемической полутени, происходит падение перфузионного давления в этой зоне и развивается синдром «обкрадывания». При этом перфузия еще больше снижается, а зона инфаркта расширяется, увеличивая таким образом объем нейронов с необратимыми структурными повреждениями [1, 16, 20].

Эуфиллин, кроме того, являясь производным ксантина, в зоне ишемической полутени способен генерировать свободнорадикальное (O_2^-)

перекисное окисление липидов, дополнительно вызывая повреждение и гибель нейронов в этой зоне [14].

2. Блокаторы Ca^{2+} -каналов: нифедипин, нимодипин (нимотоп).

Обоснование: Использование блокаторов Ca^{2+} -каналов широко практиковалось в лечении острого ишемического инсульта. Однако результаты проведенных мультицентровых клинических испытаний перорального применения нифедипина и парентерального применения нимодипина (нимотопа) при остром ишемическом инсульте оказались крайне отрицательными, из-за вызываемой этими препаратами резкой гипотензии и развития ишемического синдрома «обкрадывания». В связи с этим данные препараты были исключе-

ны из протоколов терапии ишемического инсульта [20, 32, 37].

В заключение необходимо отметить, что настоящий обзор не претендует на однозначность трактовки и всеобъемлемость в освещении вопросов интенсивной терапии ишемического инсульта, а только намечает ключевые проблемы и приглашает к размышлению над ними. При этом важным является понимание того факта, что лечение ишемического инсульта в пределах «терапевтического окна» является главным условием эффективности проводимой интенсивной терапии, поскольку патогенетически обоснованное, в полном объеме, но поздно начатое лечение может оказаться практически неэффективным.

Литература

1. Виничук С. М., Черенко Т. М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. Киев, 2003.
2. Вознюк А. А., Одинак М. М., Кузнецов А. И. // Сосудистая патология нервной системы. — СПб, 1998. — С. 167–172.
3. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Мясоєдов Н. Ф. // Журн. невропатол. и психиатр. 1997, № 6. С. 26–34.
4. Гусев Е. И., Скворцова В. И. // Инсульт. — 2002, № 5. С. 3–16.
5. Инсульт. Практическое руководство для врачей. Ворлоу Ч. П., Деннис М. С., ВанГейн Ж. и др. СПб, 1998.
6. Максимович С. В., Мороз В. В., Семченко В. В., Степанов С. С. // Реаниматология. Ее роль в современной медицине. Материалы конференции Москва, 13–15 мая, 2004 г. — С. 144–148.
7. Комиссаров И. В. // Лікування та діагностика. — 2003, № 1. С. 35–40.
8. Молчанова Л. В. // Фундаментальные проблемы реаниматологии: Труды института общей реаниматологии РАМН. / Под ред. В. В. Мороза. — М., 2003. — Т. 3. С. 260–270.
9. Полищук Н. Е., Пуляев Д. В. // Doctor. — 2003. — № 3. С. 7–9.
10. Полищук Н. Е., Трещинский А. И. // Doctor. — 2003. № 3. С. 20–23.
11. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга: Метод. рекомендации / Черний В. И., Горюнич В. А., Карааш А. М. и др. Донецк, 2003.
12. Старченко А. А. Клиническая нейроанестезиология. СПб., 2002.
13. Трещинский А. И., Глумчар Ф. С., Короткоручко А. А., Полищук Н. Е. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, 1997. — № 1. С. 79–90.
14. Трещинский А. И., Глумчар Ф. С., Короткоручко А. А., Полищук Н. Е. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, 1998. — № 1. С. 49–74.
15. Усенко Л. В., Слива В. И., Криштафор А. А. и др. // Достижения и перспективы современной анестезиологии и интенсивной терапии. Днепропетровск, 2003. — С. 151–152.
16. Усенко Л. В., Мальцева Л. А., Царев А. В., Черненко В. Г. Современный взгляд на интенсивную терапию ишемического инсульта: место лакардии в комплексной терапии. Днепропетровск, 2004.
17. Черний В. И., Горюнич В. А. Острая церебральная недостаточность. — Киев, 2001.
18. Чеченин М. Г. Кинетическая терапия в комплексе лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых: Дис. канд. мед. наук. / Новосибирск, 1998.
19. Abracham E., Matthay M. A., Dinarello A. et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and ARDS: Time for a reevaluation // Crit. Care Med., 2000, 28 (1): 232–235.
20. Adams H. P., Adams K. J., Brott T. et al. American Stroke Association (ASA) Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke // Stroke, 2003, 29: 1056–1083.
21. Astrup J., Siesjö B. K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra // Stroke, 1981, 12(6): 723–725.
22. Barber P. A., Stephen M. Davis et al. Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome // Stroke, 2001, 32: 2356–2358.
23. Baron J. C., Boussier M. G., Rey A. et al. Reversal of focal «misery-perfusion syndrome» by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. // Stroke, 1981, 12 (4): 454–459.
24. Bell R. P., Frazer G. D., Osterholm J. L., Duckett S. W. A novel treatment for ischemic intracranial hypertension in cats // Stroke, 1991, 22: 80–83.
25. Bell R. P., Frazer G. D., Brock D. G. et al. Reduction of cerebral infarction using the third circulation // Neurology, 2000, 54 (Suppl. 3): A66.
26. Bose B., Osterholm J. L., Triolo A. Focal cerebral ischemic reduction of size of infarct by ventriculo-subarachnoid perfusion with fluorocarbon emulsion // Brain Research, 1985, 328: 223–231.
27. Brott T., Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke // N. Engl. J. Med., 2000, 343 (10): 710–722.
28. Bruno A., Biller J., Adams H. P. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke: Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) investigators // Neurology, 1999, 52: 280–284.
29. Buchan A. M. Neuroprotective stroke trials: a ten year dry season // In: Pinsky M. (Ed.) Cerebral Blood Flow: mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy. Berlin, Springer, 2002. P. 236–251.
30. Coull B. M., Williams L. S., Goldstein L. B. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guidelines Development Committee of the American Academy of Neurology (AAN) and ASA // Neurology, 2002, 59: 13–22.
31. De Deyn P. P., Reuck J. P., Deberdt W. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) // Stroke, 1997, 28: 2347–2352.
32. European Stroke Initiative (EUSI) for stroke — Update 2003 // Cerebrovasc. Dis., 2003, 16: 311–337.
33. Fisher M., Brott T. G. Emerging therapies for acute ischemic stroke. New therapies on trial // Stroke, 2003, 34: 359–361.
34. Gjedde A. () Coupling and compartmentation of cerebral blood flow and metabolism // In: Pinsky M. (Ed.) Cerebral Blood Flow: mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy. Berlin, Springer, 2002. P. 72–95.
35. Goupil A., Bourghol B., Derouet N. et al. Prise en charge de l'accident ishemique cerebral de sujet jenne en urgens: aspects etiology et therapeutiques // Reanimation, 2002, 11(7): 502–508.
36. Graham S. H., Hickey R. W. The genetic control of ischemic neuronal cell death // In: Pinsky M. (Ed.) Cerebral Blood Flow: mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy. Berlin, Springer, 2002. P. 96–105.
37. Grossman E., Messerli F. H., Grodzinski T., Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? // JAMA, 1996, 276: 1328–1331.
38. Grotta J. S. Acute stroke therapy at the millenium: Consummating the marriage between the laboratory and bedside. The Feinberg lecture // Stroke, 1999, 30: 1722–1728.
39. Hajat C., Hajat S., Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients // Stroke, 2000, 31: 410–414.
40. Hommel M., Boissel J. P., Cornu C. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischemic stroke: MAST Study Group // Lancet, 1995, 345: 57.
41. Hossmann K. A. The ischemic penumbra: pathophysiology and therapeutic implications // In: Pinsky M. (Ed.) Cerebral Blood Flow: mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy. Berlin, Springer, 2002. P. 137–148.
42. Italian Acute Stroke Study Group. Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial // Lancet, 1988, 1: 318–321.
43. Krieger D. W., De Georgia A., Abou-Chebl A. et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke // Stroke, 2001, 32: 1847–1854.

44. Lassen N. A., Agnoli A. The upper limit of autoregulation of cerebral blood flow in the pathogenesis of hypertensive encephalopathy // Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1972, 30: 113–116.
45. Muir K. N. Heterogeneti of Stroke pathophysiology and neuroprotective clinical trial design // Stroke, 2002, 33: 1545–1550.
46. Multicenter Acute Stroke Trial — Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke (1996) // N. Engl. J. Med., 335: 145–150.
47. Muir K. N., Lees K. R. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke // Stroke, 1998, 29: 918–923.
48. Powers W. J. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions // Neurology, 1993, 43: 461–467.
49. Qizilbash N., Lewington S. L., Lopez-Arrieta J. M. et al. Corticosteroids for acute ischemic stroke // Cochrane Database Syst. Rev. 2002, (2): CD 000064.
50. Reith J., Jorgensen H. S., Pedersen P. M. Body temperature in acute stroke: relation of stroke severity, infarct size, mortality, and outcome // Lancet, 1996, 347: 422–425.
51. Romig O. M., Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial // Stroke, 1999, 30: 2033–2037.
52. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke: results of subgroup analyses // Stroke, 1988, 19: 464–471.
53. Schwab S., Schwarz S., Spranger M. et al. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction // Stroke, 1998, 29: 2461–2466.
54. Siesjo B.K., Kristian T., Uchino H. () Triggering events in ischemic brain injury // In: Pinsky M. (Ed.) Cerebral Blood Flow: mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy. Berlin, Springer, 2002. P. 45–59.
55. Strand T. Evaluation of long-term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke // Stroke, 1992, 23: 657–662.
56. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral circulation in hypertension // Acta Neurol. Scand., 1978, 57: 1–82.
57. Treib J., Grauer M. T., Wossner R., Morgenthaler M. Treatment of stroke an intensive stroke unit: a novel concept // Intensive Care Med., 2000, 26: 1598–1611.
58. Weir C. J., Murray G. D., Dyker A. G., Lees K. R. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study // BMJ, 1997, 314: 1303–1306.
59. Werner C. Neuronal protection. In: Abstracts of 13th World Congress of Anaesthesiologists. WFSA, April 18–23, 2004, Paris, CDROM, L 20.
60. Wechsler L. R. Thrombolysis for acute stroke // In: Pinsky M. (Ed.) Cerebral Blood Flow: mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy. Berlin, Springer, 2002. P. 229–235.
61. Whisnant J. P., Basford J. R., Benstein E. F. et al. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of Cerebrovascular Disease III // Stroke, 1990, 21: 637–676.
62. Xiao F. Brain edema and cerebral resuscitation: The present and future. Acad. Emerg. Med., 2002, 9 (9): 933–946.

Поступила 01.09.04