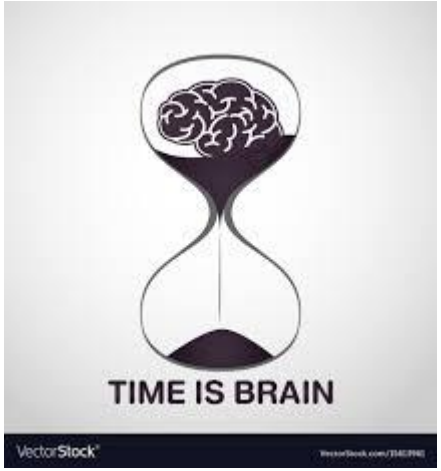
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова
кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та
медицини невідкладних станів

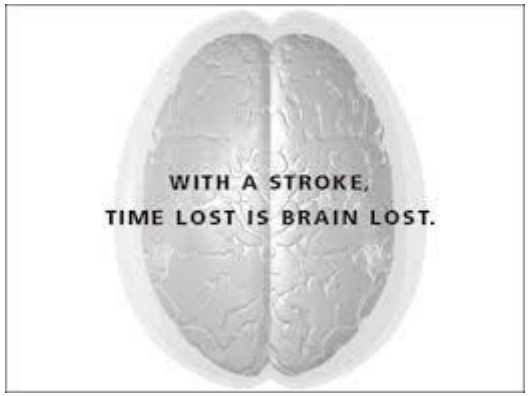
Сучасні можливості та перспективи інтенсивної терапії хворих з гострою церебральною ішемією в умовах відділення реанімації

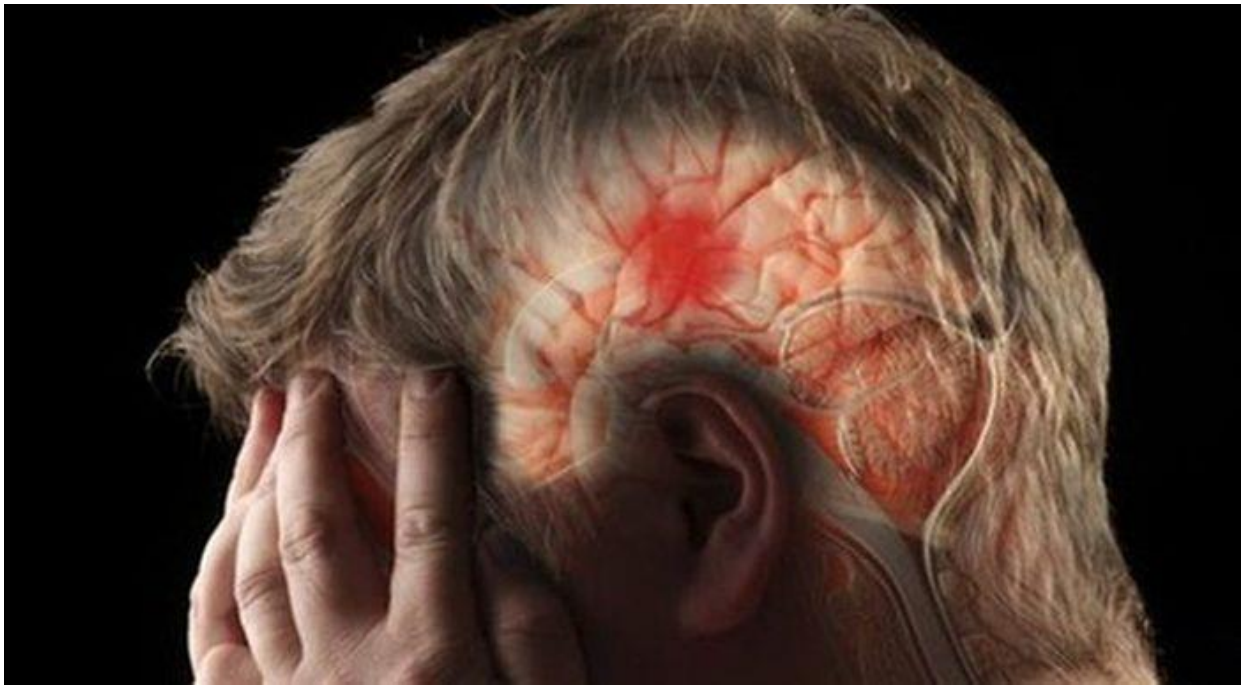
Семененко А.І.

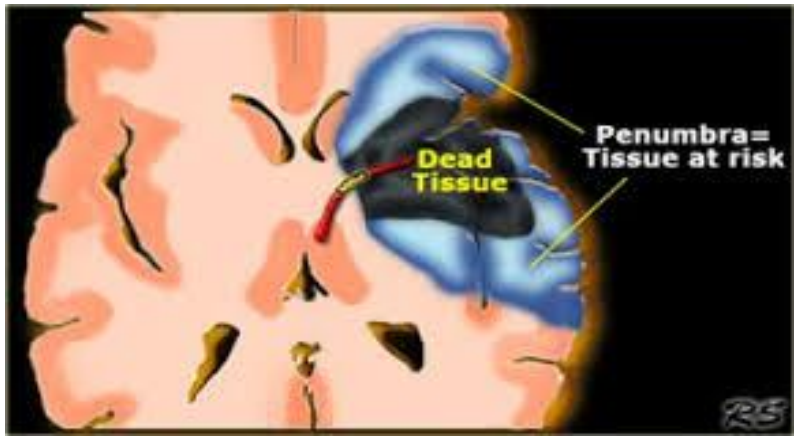


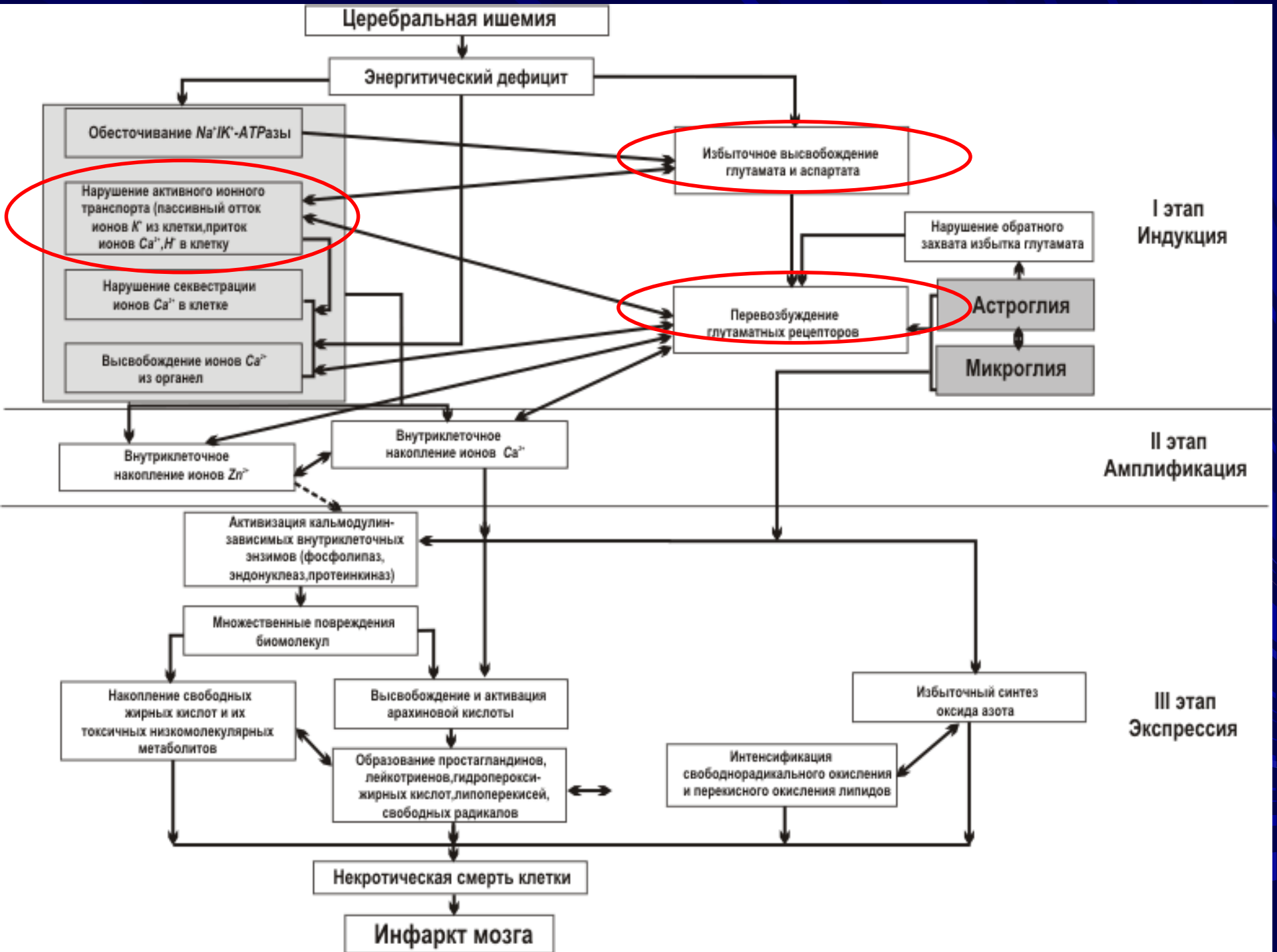
The adage “time is brain” is a key principle underpinning successful neuroprotective strategies

Прислів'я "час - це мозок" є ключовим принципом, на якому лежать успішні нейропротективні стратегії






Dead
Tissue
Penumbra=
Tissue at risk


Церебральная ишемия
Энергитический дефицит
Обесточивание Na+IK+-ATPазы
Нарушение активного ионного транспорта (пассивный отток ионов K+ из клетки,приток ионов Ca2+,H+ в клетку
Нарушение секвестрации ионов Ca2+ в клетке
Высвобождение ионов Ca2+ из органел
Избыточное высвобождение глутамата и аспартата
Нарушение обратного захвата избытка глутамата
Перевозбуждение глутаматных рецепторов
Астроглия
Микроглия
I этап
Индукция
Внутриклеточное накопление ионов Zn2+
Внутриклеточное накопление ионов Ca2+
II этап
Амплификация
Активизация кальмодулин-зависимых внутриклеточных энзимов (фосфолипаз, эндонуклеаз,протеинкиназ)
Множественные повреждения биомолекул
Накопление свободных жирных кислот и их токсичных низкомолекулярных метаболитов
Высвобождение и активация арахиновой кислоты
Образование простагландинов, лейкотриенов,гидроперокси-жирных кислот,липоперекисей, свободных радикалов
Избыточный синтез оксида азота
Интенсификация свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов
III этап
Экспрессия
Некротическая смерть клетки
Инфаркт мозга

Види церебропротекції:

1. Нефармакологічна: контроль за АТ, температура тіла, PaO_2, глюкоза крові, оксигенотерапія.

2. Фармакологічна церебропротекція: первинні та вторинні церебропротектори

3. Опосередкована церебропротекція: харчування

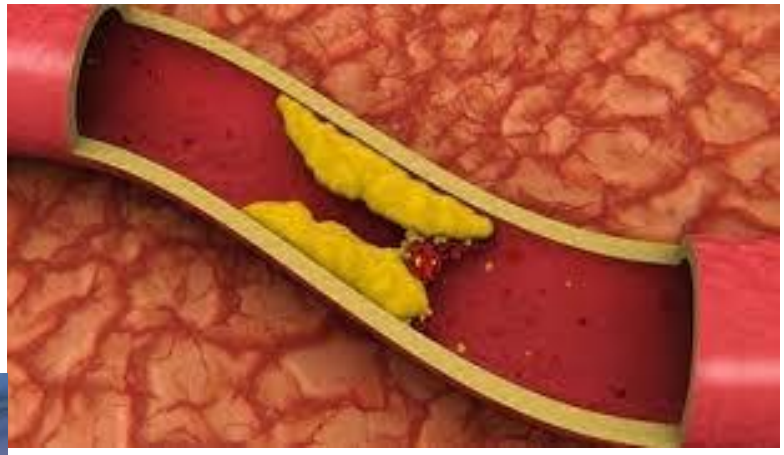
Основні методи відновлення кровообігу в зоні ішемії:

Консервативні методи:

- тромболізис;
- відновлення та підтримка системної гемодинаміки;
- гемангіокорекція – нормалізація реологічних властивостей крові та функціонування судинної стінки;

Хірургічні методи: накладання екстраінтракраніального анастомозу, тромбектомія, реконструктивні операції на артеріях [Голдовский Б.М. , Сериков К.В. , Поталов С.А. [и др.] 2014].

Тромболізис на сьогоднішній день є одним із небагатьох лікувальних заходів ефективність якого при ГПМК за ішемічним типом доведена з позицій доказової медицини [Stroke Association, 2013; Canadian Stroke Best Practice Recommendations 2015]].



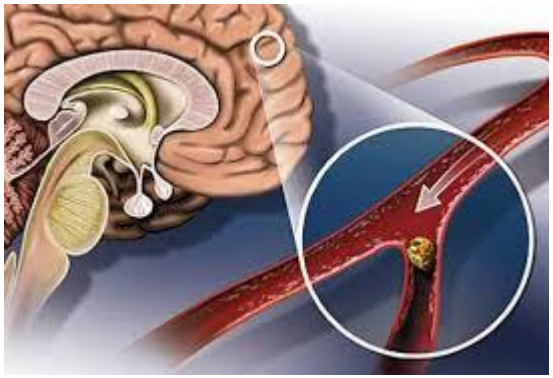
Метааналіз міжнародних багатоцентрових досліджень:

- ECASS I і ECASS II (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study),

- ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke),

- NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group)

Ефективність ТЛТ тісно корелює з часом початку лікування [Lees K.R. [et al.] 2010].



Проведення ТЛТ протягом:

0-90 хв – 2,8 рази

90-180 хв –1,5 рази

За межами 3-годинного ”терапевтичного вікна” (до 4,5 год після розвитку ІМІ) зберігалася незначна ймовірність успішного результату, пізніше (від 4,5 до 6,0 год) **тромболізис неефективний** [A. García–Pastor, et al. 2015].

Що ми можемо зробити для збільшення кількості та ефективності тромболізису при ішемічному інсульті?

- КТ-головного мозку в межах терапевтичного вікна

- оцінка КТ головного мозку за шкалою ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score) - у відповідності до досліджень пацієнти з оцінкою в менш 8 балів за шкалою ASPECTS не мали хорошого клінічного результату від застосування тромболізису

- тренінги (навчання) медичного персоналу щодо проведення тромболізису (покази, протипокази, спосіб застосування)

Сьогодні існує багато проблем, що не дозволяють використовувати тромболізис у відділенні інтенсивної терапії: пізня діагностика (вихід за межі "терапевтичного вікна"), великий ризик ускладнень, дороговартість тромболітиків [Park S. J. et al., 2013].

AHA/ASA Guideline

2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Постає проблема розробки альтернативних методів церебропротекції.

КИСЕНЬ

Niger J Clin Pract. 2018 Apr;21(4):401-416. doi: 10.4103/njcp.njcp_315_16.

The neuroprotection effect of oxygen therapy: A systematic review and meta-analysis.

Deng Z[1], Chen W[1], Jin J[1], Zhao J[1], Xu H[1].

Author information

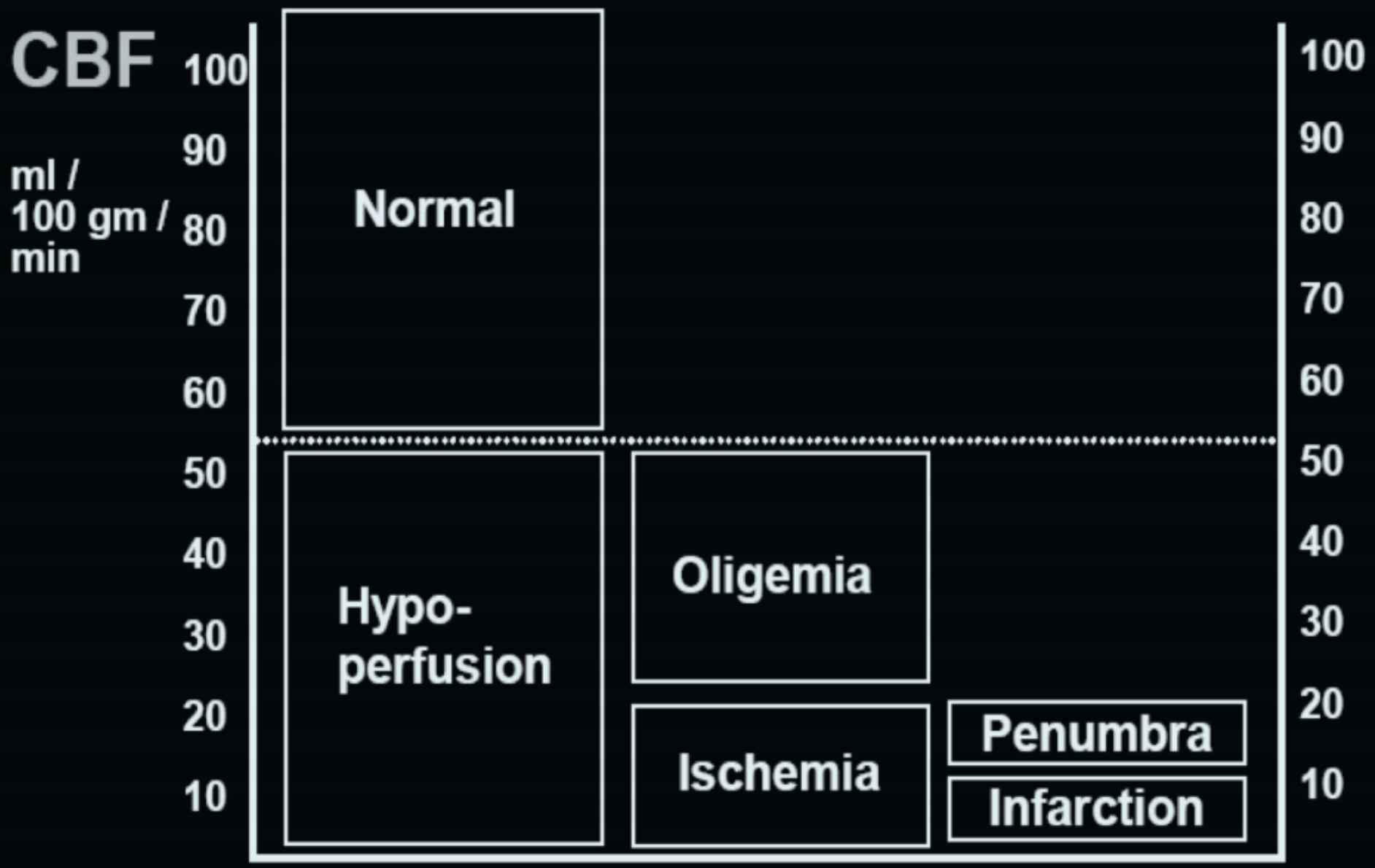
Abstract

This study reviews the oxygen therapy (normobaric oxygen [NBO] and hyperbaric oxygen [HBO]) in both stroke and traumatic brain injury (TBI) patients and meta-analyzes the efficacy of two oxygen therapies in different kinds of injuries. In stroke patients, NBO showed significant improvement in reperfusion rate while there is no favorable outcome effect of HBO treatment. In patients with TBI, HBO showed significant improvement of Glasgow outcome scale score and reduction of overall mortality while NBO may play a favorable role in improving brain metabolism.

Search results

We found 956 records in PubMed databases and 3 records from references. With our selection criteria, 25 studies were identified in our study, including 4 studies which compared NBO and control in stroke patients,[17-20] four studies which compared HBO and control in stroke patients,[21-24] 9 studies which compared NBO treatment efficacy in TBI patients,[25-33] and 9 studies which compared HBO treatment efficacy in TBI patients [Figure 1].[27,34-41] Tables 1-4 summarize the characteristics of all the included studies.

Cerebral Blood Flow Thresholds



Боротьба за пенумбру

Інфузійна терапія

Несприятливі ефекти негативного балансу рідини: підвищення гематокриту і в’язкості крові (розширюються мозкові судини, збільшується об’єм крові у мозку, ВЧТ може суттєво зростати) → погіршення перфузії ГМ

2018 Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke

3.11. Volume Expansion/Hemodilution, Vasodilators, and Hemodynamic Augmentation

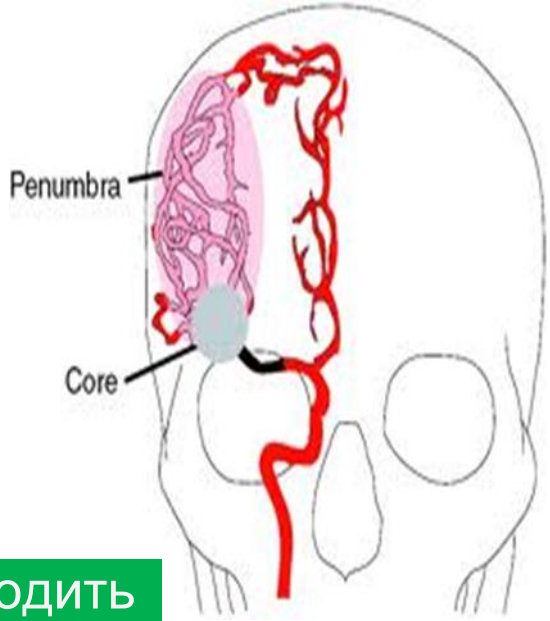
3.11. Volume Expansion/Hemodilution, Vasodilators, and Hemodynamic Augmentation	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
1. Hemodilution by volume expansion is not recommended for treatment of patients with AIS.	III: No Benefit	A	Recommendation and LOE unchanged from 2013 AIS Guidelines. Class amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.
A recent Cochrane review of 4174 participants from multiple RCTs confirmed the previous guideline recommendation that hemodilution therapy, including varying methods of volume expansion with or without venesection, demonstrates no significant benefit in patients with AIS.[208]			See Table XLVIII in online Data Supplement 1.
2. The administration of high-dose albumin is not recommended for the treatment of patients with AIS.	III: No Benefit	A	Recommendation revised from 2013 AIS Guidelines.
The ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) part II trial of high-dose albumin infusion versus placebo in patients with AIS was terminated early for futility.[209] Combined analysis of the ALIAS parts I and II trials demonstrated no difference between groups in 90-day disability.[210]			See Table XLVIII in online Data Supplement 1.
3. The administration of vasodilatory agents, such as pentoxifylline, is not recommended for treatment of patients with AIS.	III: No Benefit	A	Recommendation and LOE unchanged from 2013 AIS Guidelines. Class amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.
4. At present, use of devices to augment cerebral blood flow for the treatment of patients with AIS is not well established. These devices should be used only in the setting of clinical trials.	IIb	B-R	Recommendation reworded for clarity from 2013 AIS Guidelines. Class unchanged. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.

NOTICE! Відсутні чіткі рекомендації по проведенню інфузійної терапії у хворих з гострим ішемічним інсультом

Тільки адекватний мозковий кровотік може принципово вирішити проблему гострої смерті нейронів в «перифокальній» зоні

Кровотік у хворих з ГПМК можна підвищити за рахунок:

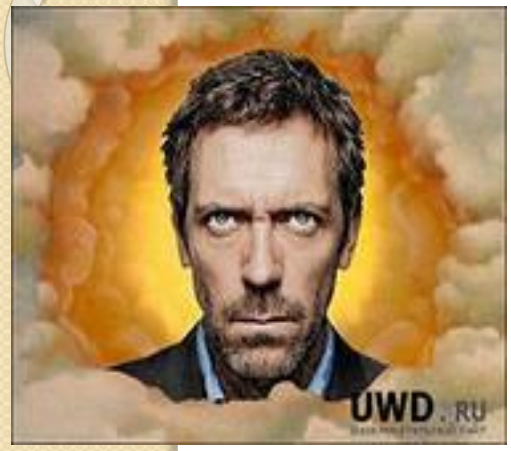
- створення індукованої артеріальної гіпертензії
- відновлення нормоволемії (еуволемії)



В зоні пенумбри об’єм крові, який проходить через неї, залежить від:

- артеріального тиску
- в’язкості крові
- діаметру судин в сусідніх судинних басейнах

Принципи вибору інфузійних розчинів???



Intensive Care Med (2018) 44:449–463
https://doi.org/10.1007/s00134-018-5086-z

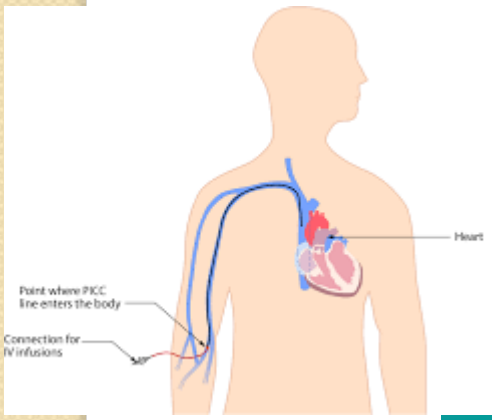
CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations

Mauro Oddo[1*], Daniele Poole[2], Raimund Helbok[3], Geert Meyfroidt[4], Nino Stocchetti[5,6], Pierre Bouzat[7], Maurizio Cecconi[8], Thomas Geeraerts[9], Ignacio Martin-Loeches[10], Hervé Quintard[11,12], Fabio Silvio Taccone[13], Romergryko G. Geocadin[14], Claude Hemphill[15], Carole Ichai[16], David Menon[17], Jean-François Payen[7], Anders Perner[18], Martin Smith[19], José Suarez[14], Walter Videtta[20], Elisa R. Zanier[21], Giuseppe Citerio[22,23]

Results: The final consensus comprises a total of 32 statements, including 13 strong recommendations and 17 weak recommendations. No recommendations were provided for two statements.

Актуальні питання



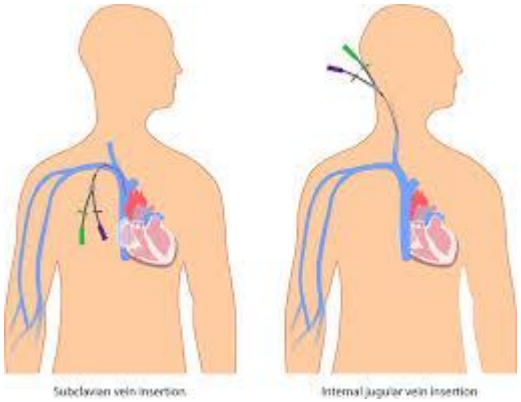


Table 1 Summary of recommendations for fluid therapy in neurointensive care (NIC) patients (see "Methodology" for details)

	Recommendations
Fluids for the general management of NIC patients	1. We *recommend* the use of crystalloids as preferred maintenance fluids in NIC patients (Strong recommendation) 2. We *recommend against* the use of colloids, glucose-containing hypotonic solutions and other hypotonic solutions[a], or albumin as maintenance fluids in NIC patients (Strong recommendation) 3. We *recommend against* the use of high-dose (20–25%) albumin in acute ischemic stroke patients (Strong recommendation) 4. We *suggest* using crystalloids as first-line resuscitation fluids in NIC patients with low blood pressure (Weak recommendation) 5. We *suggest against* the use of synthetic colloids as resuscitation fluids in NIC patients with low blood pressure (Weak recommendation) 6. We *recommend against* the use of glucose-containing hypotonic solutions and other hypotonic solutions[a] as resuscitation fluids in NIC patients with low blood pressure (Strong recommendation) 7. We *recommend against* the use of low-dose (4%) albumin as resuscitation fluid in NIC patients with low blood pressure (Strong recommendation) 8. We *suggest against* the use of high-dose (20–25%) albumin as resuscitation fluid in NIC patients with low blood pressure (Weak recommendation) 9. We *suggest against* the use of hypertonic saline solutions as resuscitation fluids in NIC patients with low blood pressure (Weak recommendation) 10. We *suggest* that clinicians consider targeting normovolaemia during fluid replacement in NIC patients (Weak recommendation) 11. We *recommend* the use of a multimodal approach, guided by the integration of more than a single haemodynamic variable, to optimize fluid therapy in NIC patients (Strong recommendation) 12. We *recommend* considering using arterial blood pressure and fluid balance as the main endpoints to optimize fluid therapy in NIC patients (Strong recommendation) 13. We *suggest* integrating other variables (such as cardiac output, SvO_2, blood lactate, urinary output) to optimize fluid therapy in NIC patients (Weak recommendation) 14. We *recommend against* the use of central venous pressure alone as an endpoint for guiding fluid therapy in NIC patients (Strong recommendation) 15. We *suggest against* the use of restrictive fluid strategies (aiming for an overall negative fluid balance) in NIC patients (Weak recommendation) 16. We *suggest* using fluid balance as a safety endpoint for fluid therapy in NIC patients (Weak recommendation) 17. We *suggest* monitoring electrolytes (Na^+, Cl^-) as a safety endpoint for fluid therapy in NIC patients (Weak recommendation) 18. We *suggest* monitoring measured osmolarity as a safety endpoint for fluid therapy in NIC patients (Weak recommendation) 19. We *recommend against* the use of central venous pressure monitoring as safety endpoint for fluid therapy in NIC patients (Strong recommendation)

Кристалоїди

1. **<u>Рекомендовано використання кристалоїдів як основних підтримуючих розчинів у пацієнтів ГІІ</u> *(сильна рекомендація)*.**
2. Пропонується використовувати кристалоїди як першу реанімаційну рідину у пацієнтів з ГІІ з низьким кров'яним тиском (слабкі рекомендації).
3. **<u>Не рекомендовано використання глюкозовмісних гіпотонічних розчинів та інших гіпотонічних розчинів як реанімаційних препаратів у пацієнтів з ГІІ з низьким тиском крові</u> *(сильна рекомендація)*.**
4. Не рекомендовано застосування гіпертонічних сольових розчинів як реанімаційних препаратів у пацієнтів з ГІІ з низьким тиском крові (слабкі рекомендації).

Hypotonic solutions = osmolality < 260 mOsm/l

Альбумін

1. **Рекомендовано не використовувати колоїди, глюкозовмісні та інші гіпотонічні розчини, або альбумін як підтримуючі препарати у пацієнтів з ГІІ *(сильна рекомендація)*.**
2. **Рекомендовано не застосувувати високі дози (20-25%) альбуміну у хворих на ГІІ *(сильна рекомендація)*.**
3. Не рекомендовано використання синтетичних колоїдів як реанімаційних розчинів у пацієнтів з ГІІ з низьким кров'яним тиском (слабкі рекомендації).
4. **Не рекомендовано застосовувати 4% альбумін в якості реанімаційного засобу у пацієнтів з ГІІ з низьким тиском крові *(сильна рекомендація)*.**
5. Не рекомендовано використання високих доз (20-25%) альбуміну як реанімаційного розчину у пацієнтів з ГІІ з низьким кров'яним тиском (слабкі рекомендації).

Рекомендації щодо контролю інфузійної терапії

1. Пропонується, щоб клініцисти брали за мету орієнтуватися на нормоволемію під час інфузійної терапії пацієнтів з ГІІ (слабкі рекомендації).
2. **Рекомендовано використовувати мультимодальний підхід, керуючись більш ніж однієї гемодинамічною зміною, для оптимізації інфузійної терапії у хворих ГІІ *(сильна рекомендація).***
3. **Рекомендовано розглянути можливість використання артеріального тиску та рідинного балансу як основних кінцевих точок для оптимізації інфузійної терапії у пацієнтів з ГІІ *(сильна рекомендація).***
4. Запропоновано об'єднувати (аналізувати) зміни (такі як серцевий викид, SvO2, лактат крові, діурез) для оптимізації інфузійної терапії у пацієнтів з ГІІ (слабкі рекомендації).
5. **Автори проти застосування центрального венозного тиску *окремо* як кінцевої точки для керування інфузійної терапією у хворих ГІІ *(сильна рекомендація).***

Рекомендації щодо контролю інфузійної терапії

6. Рекомендовано не застосовувати рестрективний тип інфузійної терапії (спрямований на загальний негативний баланс) у пацієнтів з ГІІ (слабка рекомендація).
7. Рекомендовано використовувати рідинний баланс як кінцеву точку безпеки у проведенні інфузійної терапії у хворих з ГІІ (слабка рекомендація).
8. Рекомендовано стежити за електролітами (Na +, Cl-) як кінцевою точкою для безпечної терапії у хворих ГІІ (слабка рекомендація).
9. Рекомендовано стежити за осмолярністю як кінцевою точкою для безпечної терапії у пацієнтів з ГІІ (слабкі рекомендації).
10. Рекомендовано не застосовувати моніторинг центрального венозного тиску як *кінцеву точку безпеки* для інфузійної терапії у хворих з ГІІ *(сильна рекомендація).*

Hyperosmolar fluids for the management of elevated ICP	1. We *suggest* the use of mannitol or hypertonic saline solutions for reducing increased ICP (Weak recommendation) 2. We *are unable to provide* any recommendations on the use of hypertonic lactate as first-line osmotic solution for reducing increased ICP (No recommendation) 3. We *suggest* using a predefined trigger for starting osmotherapy to treat elevated ICP (Weak recommendation) 4. We *recommend* using a combination of clinical and neuromonitoring variables for starting osmotherapy to treat elevated ICP (Strong recommendation) 5. We *recommend* a combination of neurological worsening (defined as a decrease of 2 points of the GCS motor score, or loss of pupillary reactivity or asymmetry, or deterioration of head CT findings) and ICP > 25 mmHg as a trigger for starting osmotherapy to treat elevated ICP (Strong recommendation) 6. We *suggest* using an ICP threshold > 25 mmHg, independent of other variables, as a trigger for starting osmotherapy to reduce ICP (Weak recommendation) 7. We are unable to provide any recommendations about whether an ICP threshold of 20–22 mmHg independent of other variables should be used as a trigger for starting osmotherapy to reduce ICP (No recommendation) 8. We *recommend against* the use of an ICP threshold of 15 mmHg independent of other variables as a trigger for starting osmotherapy to reduce ICP (Strong recommendation) 9. We *suggest* monitoring measured serum osmolarity and electrolytes to limit the side effects of osmotherapy (Weak recommendation) 10. We *suggest* monitoring ICP response to hyperosmolar fluids to limit the side effects of osmotherapy (Weak recommendation) 11. We *suggest* monitoring the effects of hyperosmolar fluids on arterial blood pressure and fluid balance as secondary variables to limit the side effects of osmotherapy (Weak recommendation)
Fluids for the management of cerebral ischemia	1. We *recommend* assessing the efficacy of fluid infusion in SAH patients with delayed cerebral ischemia using a multimodal approach that includes arterial blood pressure and reversal of neurological deficit as the main endpoints (Strong recommendation) 2. We *suggest* that reduction in transcranial Doppler cerebral blood flow velocities, improvements of cerebral perfusion and reduction of mean transit time on CT perfusion should be used as secondary endpoints when assessing the efficacy of fluids for reversal of delayed cerebral ischemia in SAH patients (Weak recommendation)

Гіперосмолярні розчини у лікуванні підвищеного ВЧТ при гострій церебральній ішемії:

1. Пропонується використовувати манітол або гіпертонічні сольові розчини для корекції збільшеного ВЧТ (слабка рекомендація).

2. На сьогодні не можна надавати рекомендації щодо використання гіпертонічного розчину NaCl як першого осмотичного розчину для зниження підвищеного ВЧТ (без рекомендацій).

3. Рекомендовано використовувати попередньо визначений тригер для початку осмотерапії для лікування підвищеного ВЧТ (слабка рекомендація).

4. Рекомендовано використовувати комбінацію клінічних та неврологічних змін для початку осмотерапії для лікування підвищеного ВЧТ *(сильна рекомендація).*

5. Рекомендовано використовувати поєднання неврологічного погіршення (визначене як зменшення на 2 бали ШКГ, втрата реакції або асиметрії зіниць або погіршення результатів СКТ) та ВЧТ> 25 мм рт. ст. як тригер для початку осмотерапії *(сильна рекомендація).*

Гіперосмолярні розчини у лікуванні підвищеного ВЧТ:

6. Рекомендовано використовувати порогові значення ВЧТ> 25 мм рт.ст., незалежно від інших змін, як тригер для початку осмотерапії для зменшення ВЧТ (слабка рекомендація).

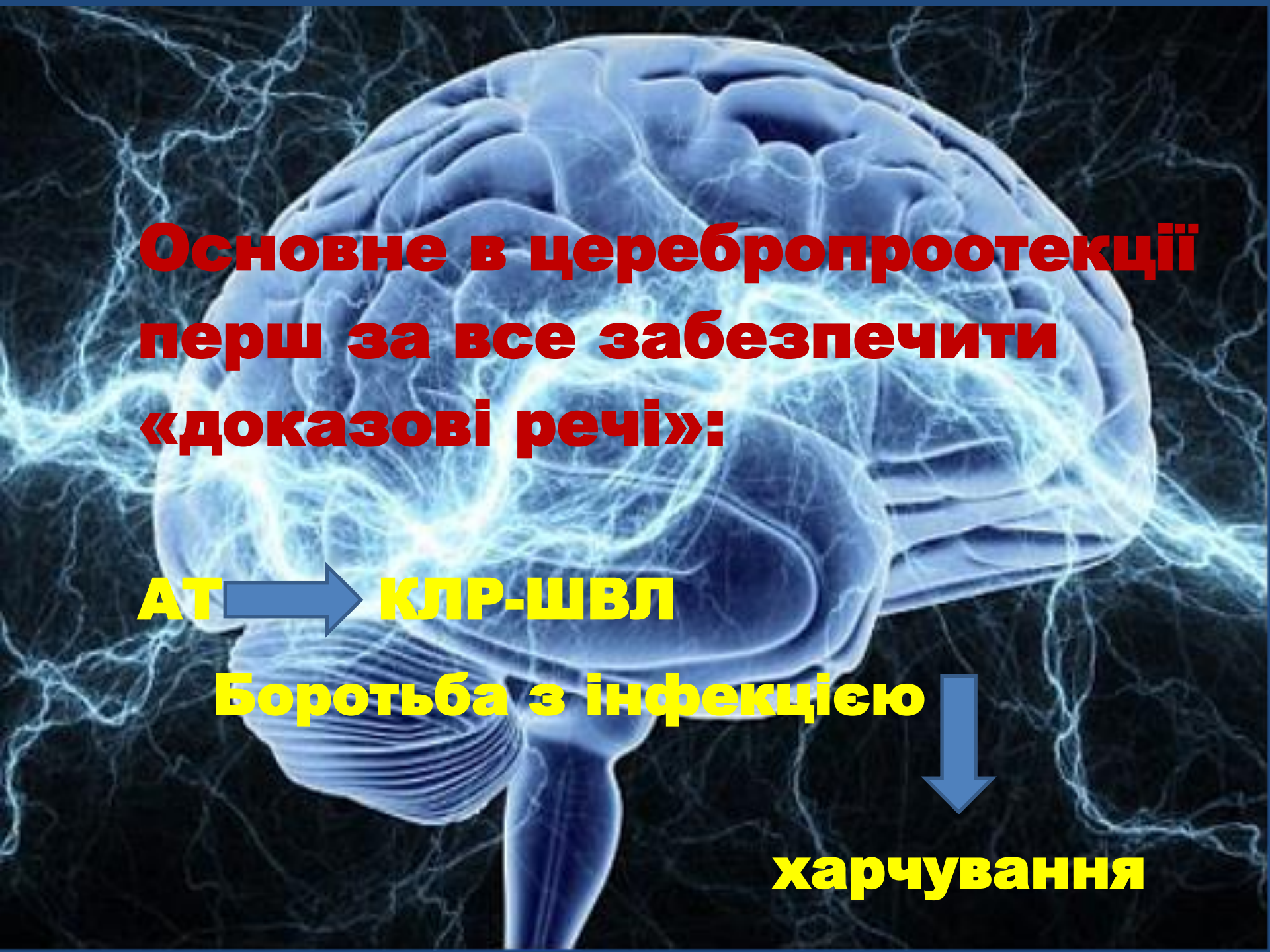
7. Не можна надати будь-яких рекомендацій щодо того, чи слід використовувати поріг ВЧТ 20-22 мм рт.ст., незалежно від інших варіантів, як ознаку для запуску осмоотерапії, щоб зменшити ВЧТ (рекомендація відсутня).

8. Рекомендуовано не застосовувати порогові значення ВЧТ 15 мм рт.ст. незалежно від інших змін як тригер для початку осмотичної терапії для зменшення ВЧТ (*сильна рекомендація).*

9. Пропонується стежити за оцінкою осмолярності сироватки крові та електролітів, щоб обмежити побічні ефекти осмотерапії (слабкі рекомендації).

10. Рекомендовано проводити моніторинг відповіді ВЧТ на гіперсомолярні розчини, щоб обмежити побічні ефекти осмотерапії (слабкі рекомендації).

11. Пропонується стежити за впливом гіперсомолярних розчинів на артеріальний тиск та рідинний баланс як вторинних змін для обмеження побічних ефектів осмотерапії (слабка рекомендація).



Основне в церебропроотекції перш за все забезпечити «доказові речі»:

АТ → КЛР-ШВЛ

Боротьба з інфекцією

↓

харчування

Stroke Vasc Neurol. 2016 Jun; 1(2): 72–82.
Published online 2016 Jun 24. doi: 10.1136/svn-2016-000020

Blood pressure management in acute stroke

Jason P Appleton, Nikola Sprigg, and Philip M Bath

Author information ► Article notes ► Copyright and License information ► Disclaimer

Clonidine

Lisinopril (PO/SL)

Candesartan (PO)

Clinical outcome

Telmisartan (PO)

Candesartan (PO)

Valsartan (PO)

Labetalol (PO/IV)

Propranolol (PO), atenolol (PO)

Bendroflumethiazide (PO)

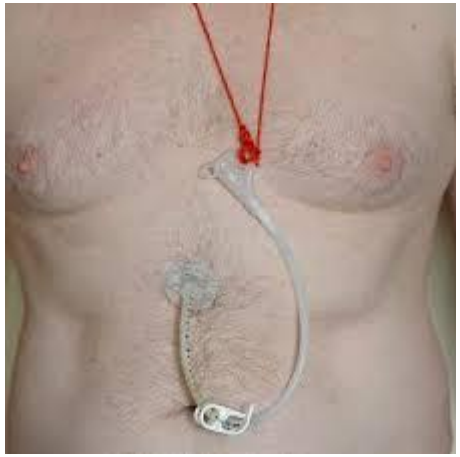
Neutral/poor

Nimodipine (IV)

Magnesium sulfate IV bolus and infusion

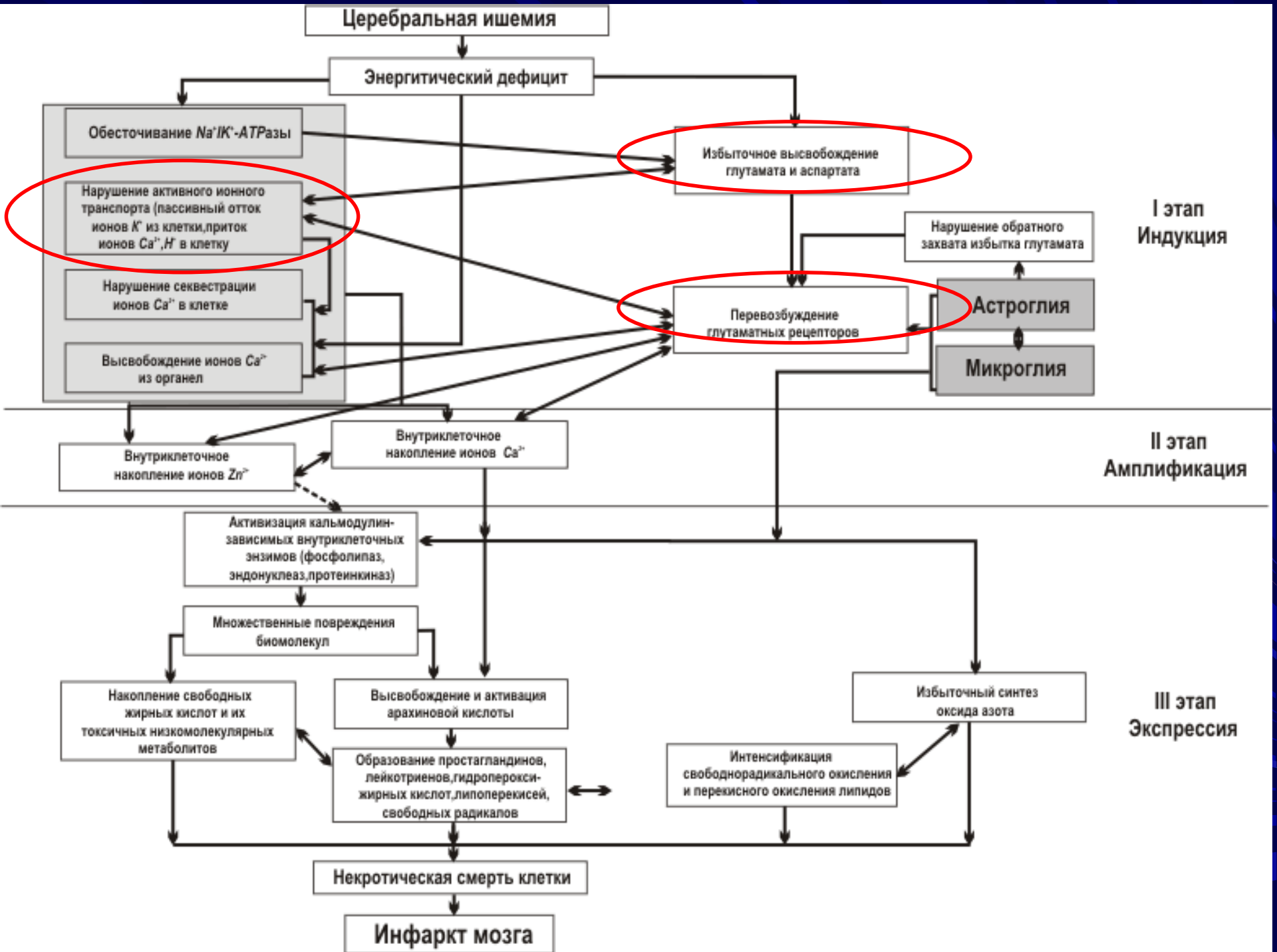
2018 Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke

4.7. Nutrition	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
1. Enteral diet should be started within 7 days of admission after an acute stroke.	I	B-R	New recommendation.
2. For patients with dysphagia, it is reasonable to initially use nasogastric tubes for feeding in the early phase of stroke (starting within the first 7 days) and to place percutaneous gastrostomy tubes in patients with longer anticipated persistent inability to swallow safely (>2–3 weeks).	IIa	C-EO	New recommendation.
The FOOD RCTs (Feed Or Ordinary Diet; phases I–III), completed in 131 hospitals in 18 countries,[235] showed that supplemented diet was associated with an absolute reduction in risk of death of 0.7% and that early tube feeding (within 7 days of admission) was associated with an absolute reduction in risk of death of 5.8% and a reduction in death or poor outcomes of 1.2%. When nasogastric feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding were compared, percutaneous endoscopic gastrostomy feeding was associated with an increase in absolute risk of death of 1.0% and an increased risk of death or poor outcomes of 7.8%. The conclusion was that stroke patients should be started on enteral diet within the first 7 days of admission.[235] In 2012, a Cochrane review analyzed 33 RCTs involving 6779 patients to assess the intervention for dysphagia treatment, feeding strategies and timing (early [within 7 days] versus later), fluid supplementation, and the effects of nutritional supplementation on acute and subacute stroke patients.[236] The conclusion was that, although data remained insufficient to offer definitive answers, available information suggested that percutaneous endoscopic gastrostomy feeding and nasogastric tube feeding do not differ in terms of case fatality, death, or dependency, but percutaneous endoscopic gastrostomy is associated with fewer treatment failures (P=0.007), less gastrointestinal bleeding (P=0.007), and higher food delivery (P<.00001).			See Table LIII in online Data Supplement 1.



ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦІЯ

Прагне запобігти або уповільнити прогресування захворювання головного мозку, вторинних ушкоджень шляхом припинення або принаймі уповільнення втрати нейронів


Церебральная ишемия
Энергитический дефицит
Обесточивание Na+IK+-ATPазы
Нарушение активного ионного транспорта (пассивный отток ионов K+ из клетки,приток ионов Ca2+,H+ в клетку
Нарушение секвестрации ионов Ca2+ в клетке
Высвобождение ионов Ca2+ из органел
Избыточное высвобождение глутамата и аспартата
Нарушение обратного захвата избытка глутамата
Перевозбуждение глутаматных рецепторов
Астроглия
Микроглия
I этап
Индукция
Внутриклеточное накопление ионов Zn2+
Внутриклеточное накопление ионов Ca2+
II этап
Амплификация
Активизация кальмодулин-зависимых внутриклеточных энзимов (фосфолипаз, эндонуклеаз,протеинкиназ)
Множественные повреждения биомолекул
Накопление свободных жирных кислот и их токсичных низкомолекулярных метаболитов
Высвобождение и активация арахиновой кислоты
Образование простагландинов, лейкотриенов,гидроперокси-жирных кислот,липоперекисей, свободных радикалов
Избыточный синтез оксида азота
Интенсификация свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов
III этап
Экспрессия
Некротическая смерть клетки
Инфаркт мозга

2018 Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke

3.12. Neuroprotective Agents

Class of Recommendations (COR) and Levels of Evidence (LOE)

3.12. Neuroprotective Agents	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
1. At present, no pharmacological or non-pharmacological treatments with putative neuroprotective actions have demonstrated efficacy in improving outcomes after ischemic stroke, and therefore, other neuroprotective agents are not recommended.	III: No Benefit	A	Recommendation reworded for clarity from 2013 AIS Guidelines. LOE unchanged. COR amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.
Recent trials of both pharmacological and nonpharmacological neuroprotective treatments in AIS have been negative. The FAST-MAG trial (Field Administration of Stroke Therapy–Magnesium) of hyperacute magnesium infusion was the first acute stroke neuroprotection drug trial to enroll participants during ambulance transport, but no differences were seen between the intervention group and placebo control subjects.[103] A recent Cochrane review of neuroprotection trials in AIS further confirms the recommendation of no benefit with previously studied interventions to date.[114]			See Table XLVIII in online Data Supplement 1.

NOTICE! Всі мультицентрові дослідження включали вивчення лише одного нейропротектора залишаючи поза увагою багатофазний патогенетичний каскад гострої церебральної ішемії, який не можливо «перекрити» лише одним ЛЗ

Первинні церебропротектори

- **КЕТАМІН** – здатен неконкурентно блокувати NMDA-рецептори кори головного і спинного мозку з високим ступенем афінності. Кетамін має здатність значно підвищувати резистентність нейронів до ішемії [Верещагін, 2007; Царенко С. В., 2006; Шведський В.В., 2011].
- **МАГНІЮ СУЛЬФАТ** – частковий антагоніст NMDA-рецепторів [Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. N Engl J Med 2015;372:528–36.].
- **АМАНТАДИНА СУЛЬФАТ**

Dev Neurosci. 2018;40(1):1-12. doi: 10.1159/000484891. Epub 2018 Feb 7.

Magnesium as a Neuroprotective Agent: A Review of Its Use in the Fetus, Term Infant with Neonatal Encephalopathy, and the Adult Stroke Patient.

Lingam I[1], Robertson NJ.

The Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke [77] (IMAGES) trial was a large double-blind randomized controlled trial assessing the benefit of magnesium sulfate in acute ischemic strokes. The trial recruited 2,368 participants with a clinical diagnosis of stroke, aiming to start magnesium sulfate or placebo within 12 h from the onset of symptoms. Disappointingly, magnesium sulfate did not affect the primary outcome of death or disability 90 days after the event. There was however a significant improvement in a subgroup of patients with lacunar infarcts, mostly secondary to small cortical emboli.

in 2004 [78]. Saver et al. [79] subsequently enrolled 1,700 patients to receive magnesium sulfate or placebo within 2 h of symptom onset. Patients received a loading dose by paramedics and were started on a 24-h magnesium sulfate infusion on arrival to hospital. Magnesium sulfate was however not shown to reduce death or level of disability at 90 days. The trial primarily involved acute ischemic strokes (73%) rather than intracranial hemorrhage (23%). Subgroup analysis of stroke type did not show any alteration of treatment effect.

Indian J Pharmacol. 2017 Jan-Feb; 49(1): 4–9.
doi: 10.4103/0253-7613.201037

Is aura around citicoline fading? A systemic review

Saurabh Agarwal and Bhoomika M. Patel

This systemic review is based on "PubMed" and "Science Direct" search results for citicoline role in stroke and TBI. In this systemic review, we included 12 human trials. A meta-analysis was performed on the basis of neurological evaluation, functional evaluation and Glasgow outcome scale, domestic adaptation evaluation outcomes, and cognitive outcome individually. In neurological evaluation, domestic adaptation evaluation, and cognitive outcomes, there was no significant difference in both the citicoline and placebo groups (odds ratio [OR] = 1.04 [0.9–1.2, $P = 0.583$]; OR = 1.1 [0.94–1.27, $P = 0.209$]; OR = 0.953 [0.75–1.2, $P = 0.691$]). In evaluation of functional outcomes, there was significant difference in both groups and OR was 1.18 (1.04–1.34, $P = 0.01$). Functional outcomes were significantly improved by citicoline, but the positive role of this drug in neurological recovery, domestic adaptation, and cognitive outcomes is still a topic of discussion for future.

Цитиколін (Ліра) (Ель Сайед; Neurosurg Rev. 2016; Хуажонге Univ Sci. 2016 Apr; 36 (2): 270-7.)

1. Оптимальна доза: 2000 мг/добу

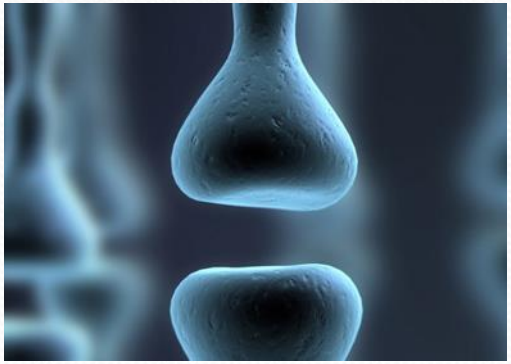
2. Не було виявлено ніяких істотних відмінностей в довгостроковій смертності між групою цитиколіну і контрольною групою.

3. Загальна частота побічних ефектів у групі цитиколіну достовірно не відрізнялася від такої в контрольній групі (p = 0,30).

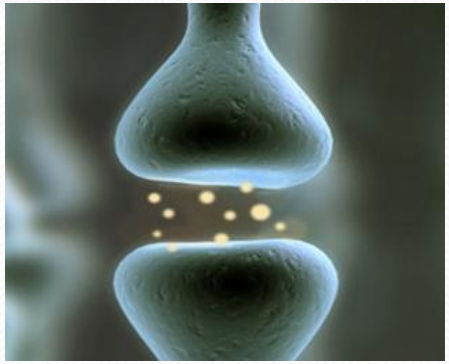
Лікарська взаємодія – чи пам'ятаємо ми про це?

Взаємодією лікарських засобів називається явище, коли одночасне застосування двох чи більше препаратів дає ефект, який відрізняється від ефекту кожного з них, взятих окремо.

Сьогодні основним класом медикаментозних препаратів, спрямованих на подолання холінергічної недостатності при гострій церебральної патології,



є попередники холіну.



ХОЛІНА АЛЬФОСЦЕРАТ

Механізм дії холіна альфосцерата

Механизм действия холина альфосцерата

PubMed choline alphoscerate

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary **Sort by**: Most Recent **Per page**: 20

Search results

Items: 1 to 20 of 929

PubMed choline alphoscerate stroke

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary **Sort by**: Most Recent **Per page**: 20

Search results

Items: 14

PubMed citicoline stroke

Create RSS Create

Format: Summary **Sort by**: Most F

Search results

Items: 1 to 20 of 172

Висновки «ASCOMALVA»

Доведено позитивний вплив холіну альфосцерату на неврологічний дефіцит

після інсульту, навіть у

пацієнтів з вихідним когнітивним

дефіцитом

Чудова переносимість тривалої

(12 місяців) та

комбінованої терапії

холіну альфосцерату (Гліятон)

Все есть яд и все есть лекарство.

Только доза делает лекарство ядом и яд лекарством…

Парацельс

Холіна альфосцерат

ВНУТРІШНЬОВЕННО В ДОЗІ:

1000 мг - 2-4 РАЗИ НА ДОБУ

THE END!

Thanks for your attention.