

Кравець О.В. , Седінкін В.А. , Єхалов В.В. , Пилипенко О.В. , Станін Д.М. 
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Пароксизмальна симпатична гіперактивність при ушкодженні головного мозку (науковий огляд). Частина 2

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2025;21 (3):320-327. doi: 10.22141/2224-0586.21.3.2025.1875

Резюме. Загальноприйнятої методики усунення центрогенних гіпертермічних реакцій на сьогодні не існує. При пароксизмальній симпатичній гіперактивності температура тіла повинна підтримуватися в безпечному нормотермічному діапазоні принаймні протягом перших кількох діб. Потенційні переваги лікування можуть бути результатом трьох основних цілей: усунення тригерних факторів, пом'якшення надмірної симпатичної стимуляції та підтримуючої терапії. Лікування передбачає зменшення будь-якої зовнішньої стимуляції, що може спровокувати епізоди пароксизму. Оскільки лихоманка спричиняється простагландин-індукованим зсувом «настановної точки» гіпоталамуса, звичайні нестероїдні протизапальні засоби перешкоджають синтезу простагландинів, але центрогенні гіпертермічні реакції здебільшого є стійкими до антипіретичної терапії. Фізичне охолодження застосовується при неефективності медикаментозного лікування. Ендovasкулярні охолоджувальні методи більш ефективні, ніж зовнішні. Монотерапія при пароксизмальній симпатичній гіперактивності зазвичай неефективна, тому слід розглянути можливість застосування кількох препаратів із різними механізмами дії. Використання помірних доз кількох класів ліків забезпечує синергічну ефективність, зменшуючи токсичність окремих препаратів. Мультиmodalні схеми лікування мають вищу ефективність, ніж монотерапія. Відсутність загальноприйнятої методики усунення центрогенних гіпертермічних реакцій потребує наступних багатоцентричних досліджень і створення відповідних клінічних рекомендацій.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; гостре порушення мозкового кровообігу; пароксизмальна симпатична гіперактивність; лікування

Він годував лихоманку болем...

Р.Д. Грейвс

Вступ

Загальноприйнятої методики усунення центрогенних гіпертермічних реакцій на сьогодні не існує [1–5]. Проте досягнуто значного прогресу в лікуванні пароксизмальної симпатичної гіперактивності (ПСГ). Ключовим моментом при гіпергідрозі є достатня регідратація, а не контроль симпатичного спалаху, оскільки зневоднення пригнічує свідомість, а фармакотерапія та зовнішнє охолодження є для гіпертермії надважливими [3].

Початкова тяжкість симптомів не має принципового значення у виборі препарату [4]. Чим пізніше розпізнається симпатичний криз, тим гіршим буде результат [6,

7]. Але часто використовуються традиційні комбінації антипіретиків [7–9]. Через гетерогенну природу та спектр проявів ПСГ методи її лікування були класифіковані за клінічними цілями: нормалізація м'язового тону та пози; корекція життєво важливих показників; усунення болю та алодинії (болю внаслідок впливу подразнюючих факторів, які зазвичай його не викликають) [5].

При черепно-мозкових травмах (ЧМТ) та гострих порушеннях мозкового кровообігу температура тіла повинна підтримуватися в безпечному нормотермічному діапазоні принаймні протягом перших кількох діб [9, 10].

Потенційні переваги лікування ПСГ можуть бути результатом трьох основних цілей: усунення тригерних факторів, пом'якшення надмірної симпатичної стимуляції та підтримуючої терапії [4].



© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com; тел.: +380 (63) 276-64-35, +380 (50) 779-23-03

For correspondence: Vasyl V. Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35, +380 (50) 779-23-03

Full list of authors' information is available at the end of the article.

Докази отримання інформації. Статті відбору були включено до дослідження, якщо вони відповідали наступним критеріям:

- 1) були опубліковані українською, англійською та іспанською мовами;
- 2) інформували про методи лікування ПСГ;
- 3) в них було застосовано дизайн обсерваційного дослідження (перехресний та когортний).

Було здійснено інформаційний ретроспективний пошук літературних джерел за дескрипторною просто-рово-векторною моделлю, що базується на класифікаторах, із розширеним ручним відшукуванням відповідних статей.

Синтез доказів. Методи лікування поділяються на два основних типи: немедикаментозні та фармакологічні. Останні дослідження рекомендують певні немедикаментозні методи лікування ПСГ. Контроль температури довкілля може доповнювати фармакологічні стратегії (стандартизацію кімнатної температури та застосування терморегулюючої ковдри) [4].

Немедикаментозні методи лікування ПСГ. Лікування передбачає зменшення будь-якої зовнішньої стимуляції, що може спровокувати епізоди пароксизму [7, 11]. Немедикаментозні заходи, включно зі зниженням активності подразнюючих факторів у палаті пацієнта (зменшенням інтенсивності освітлення та гучності роботи пристроїв, корекцією пози пацієнта та профілактикою копростазу та затримки сечі), досить часто бувають достатніми для купірування пароксизму [4]. У більш тяжких випадках доцільно застосовувати фізичні методи охолодження: занурювання до холодної води, обдування струменем повітря після вологого обгортання, розташування ємностей із льодом або кріопакетів у проєкціях великих судин [12].

Міжнародними консенсусними рекомендаціями запропоновано концепцію цільового температурного менеджменту (ЦТМ), яка являє собою процес контролю внутрішньої температури тіла (T_{co}) на певному рівні [1, 13–15]. Профіль ЦТМ охоплює три фази: індукцію, підтримку та реверсію (повернення до нормального температурного статусу) [16]. ЦТМ застосовується, коли T_{co} перевищує $37,5^{\circ}\text{C}$, а інфекція виключена. Розпочинати заходи треба якомога швидше, якщо шляхом фармакологічного впливу не вдалося нормалізувати T_{co} протягом 1 години, застосовуючи безперервне моніторування T_{co} (принаймні щогодини) для забезпечення ефектної ідентифікації, лікування та моніторингу нейрогенної лихоманки. Цільовою температурою з активним агресивним лікуванням як гіпо-, так і гіпертермії є $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ [14, 17].

Медичні методи гіпотермії включають дві категорії: інвазивні та неінвазивні [14, 18, 19]. Зовнішнє охолодження має меншу ефективність у фазі підтримки гіпотермії. Швидшого охолодження можна досягти за допомогою крижаних ванн і внутрішньовенного охолодження, для чого застосовується 10–15-хвилинна інфузія холодного фізіологічного розчину (4°C) в об'ємі до 18 мл/кг маси тіла (під контролем ЕКГ) [10, 14]. Нещодавно було розроблено ендovasкулярні охолоджувальні катетери, за допомогою яких можна зменшити

час досягнення цільової температури та вираженість лихоманки [10]. Визначено значне зниження тяжкості гарячки без збільшення побічних ефектів у тяжкохворих пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями, які отримували ендovasкулярну нормотермію протягом 7–14 діб [20]. Певними ризиками методу є вазоспазм, аритмії, пневмонії, порушення згортання крові, інфекційні ускладнення, судинні тромбози та пошкодження шкіри [9, 21]. Як альтернативу застосовують селективну краніоцеребральну гіпотермію, неінвазивне езофагальне охолодження та інтраназальну гіпотермію [10, 14].

Але рефлекторне тремтіння може пригальмовувати цей процес на тлі зростання метаболічних потреб. Використання рукавичок, головних уборів, шкарпеток і ковдр здатне обмежити дрижання без фармакологічного втручання [14].

Медикаментозні методи лікування ПСГ. Парацетамол, препарати магнію, седативні засоби (дексметомідин або буспірон), опіоїди (петидин, трамадол і налоксон), нервово-м'язові блокатори та агоністи $\alpha 2$ -адренорецепторів (клонідин і дексметомідин) використовуються для фармакологічного пригнічення тремтіння. У тяжких випадках може знадобитися глибока седация пацієнта з використанням міорелаксантів [1, 12, 14]. ЦТМ слід підтримувати, доки існує ймовірність вторинного пошкодження мозку. Пропонована тривалість, залежно від потреби, включала 48 годин, 72 години та до 3–5 діб [14]. Не доведено доцільності профілактичного охолодження за умов відсутності лихоманки [22].

Медикаментозне лікування ПСГ включає фармакотерапію та підтримуючу терапію для пом'якшення гіперактивних симпатичних реакцій та уникнення ініціюючих стимулів до досягнення повної ремісії [23]. Фармакологічні втручання повинні залежати від детального аналізу різної симптоматики та індивідуальних особливостей [7, 21]. У клінічній практиці більшість пацієнтів потребують лікування кількома препаратами, які потенціюють один одного як при спрямуванні на різні синдроми, так і для запобігання та лікування пароксизмів [4, 7, 21]. Ідеальними властивостями препарату для переривання епізоду ПСГ є: можливість введення внутрішньовенно; швидкий початок дії (в ідеалі — протягом декількох хвилин); епізоди ПСГ інколи минають самостійно протягом 30 хвилин, тому для ефективності abortивних ліків вони повинні бути легкодоступними [7, 11].

Звичайні методи лікування ПСГ включають знеболювання, седацию, розслаблення м'язів [3, 4] і профілактичне лікування (габапентин, пропранолол, клонідин), яке запобігає дегідратації, втраті ваги та виникненню м'язових контрактур [7, 11]. Контроль болю необхідний, враховуючи поширену алодинію [5]. Підтримуюче лікування (гідратація, зниження температури, корекцію електролітного балансу, ентральне та парентральне харчування) слід терміново оптимізувати паралельно з фармакологічним лікуванням ПСГ [24].

Оскільки лихоманка при ПСГ спричиняється простагландин-індукованим зсувом «настановної точки» гіпоталамуса, звичайні нестероїдні протизапальні за-

соби (НПЗЗ), включно з парацетамолом, перешкоджають синтезу простагландинів, але центрогенні гіпертермічні реакції здебільшого є стійкими до традиційної антипіретичної терапії [9, 12]. Тільки у 7 % пацієнтів із ЧМТ та 11 % пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом (САК) визначалося зниження температури тіла на тлі призначення антипіретиків [1, 9, 20], тому введення НПЗЗ при ПСГ максимально уникають [25]. Якщо ефект антипіретика позитивний, це свідчить про те, що лихоманка, ймовірно, спричинена інфекцією [12].

Метамізол натрію 50% розчин призначається до 4 разів на добу по 2 мл внутрішньовенно при температурі $\geq 37,5$ °C [12]. У випадках недостатнього ефекту для купірування лихоманки зазвичай перевагу надають введенню *ацетамінофену* [25]. Неприпустимо перевищувати сучасний стандарт максимальної дози ацетамінофену у 3 г/добу (ризик ураження печінки) [9, 14, 26]. Окремі дослідники рекомендують застосовувати безперервну інфузію низьких доз *диклофенаку* [1]. Альтернативний жарознижувальний засіб *ібупрофен* не виявляє більшої ефективності, ніж ацетамінофен, а його застосування може бути пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі [9, 14].

При ПСГ виникає підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). *Індометацин* у дозі 50 мг тричі на добу здатен знижувати ВЧТ, тому він має перевагу перед іншими НПЗЗ [12]. Центральна лихоманка не піддається дії більшості антипіретиків, проте чутлива до транквілізаторів [27]. Для усунення центрогенної лихоманки при неефективності НПЗЗ використовують методику створення глибокого охоронного гальмування центральної нервової системи з застосуванням барбітуратів, бензодіазепінів, оксибутирату натрію, пропофолу [25, 28].

Барбітурати. *Тіопентал натрію* в абортивній терапії призначається в дозі 2–4 мг/кг в/в болюсом, потім забезпечується тривала інфузія 0,5–3 мг/кг/годину [12, 25, 28]. Мають місце окремі повідомлення про ефективне застосування фенobarбіталу [5].

Значну роль у лікуванні ПСГ відіграє обмеження дії зовнішніх подразнюючих стимулів, що здатні провокувати епізоди ПСГ, з цієї причини абортивну (гостру) терапію починають із введення *оніамів* [7, 11], які застосовують у найбільш тяжких випадках в умовах контрольованої штучної вентиляції легень (ШВЛ) [24, 28]. Доведено їх ефективність у лікуванні гострих пароксизмів, викликаних боєм, але вони здатні створювати потенціал для менш доброякісних побічних ефектів [5, 29]. Хворим часто потрібна комбінація планової профілактичної та абортивної терапії [7].

Морфіну гідрохлорид діє як агоніст опіоїдних рецепторів центральної нервової системи, зокрема на μ - та меншою мірою — на κ -рецептори. Збудження μ -рецепторів модулює центральні шляхи нервової передачі, відповідальні за автономну дисрегуляцію, препарат обумовлює супраспинальну аналгезію, респіраторну депресію, ейфорію; збудження κ -рецепторів спричиняє спінальну аналгезію, міоз, седацію [4]. При підвищенні ВЧТ морфін слід застосовувати з обережністю, оскільки

він може спричинити подальше зростання ВЧТ. У таких випадках цей препарат слід застосовувати лише тоді, коли користь від лікування явно перевищує ризики. Призначається при гіпертензії, тахікардії та алодинії, доведена його ефективність для полегшення епізодів тяжкої ПСГ, цей лікарський засіб можна використовувати до реабілітаційного етапу [4, 5, 29] у дозі 2–8 мг внутрішньовенно (максимальна доза — 15 мг). У випадках неефективності препарату для припинення нападу виникає думка про можливість наявності альтернативного діагнозу [2, 7].

Фентаніл є агоністом μ -опіоїдних рецепторів на рівні головного і спинного мозку. Він порушує передавання імпульсів специфічними та неспецифічними больовими шляхами до ядер таламуса, гіпоталамуса й мигдалеподібного комплексу, має позитивний ефект при гіпертензії, тахікардії та алодинії [2, 11]. До переваг належить можливість багаторазового введення [4]: тест-доза — 2 мкг/кг, згодом — 2–5 мкг/кг/год шляхом тривалої інфузії [12]. Є повідомлення про альтернативне профілактичне застосування пластиру з фентанілу пропенамідом [4].

Суфентаніл — μ -агоніст, вводиться болюсно в дозі 10–30 мкг, а потім у вигляді тривалої інфузії в дозі 0,05–2 мкг/кг [12].

Внутрішньовенний анестетик пропофол діє на ГАМК-А-рецептори в мозку. Перевагою препарату є можливість застосування в гострій фазі, але його використання потребує респіраторної підтримки для інтубованого пацієнта. Пропофол знижує мозковий кровообіг, ВЧТ та метаболізм мозку. Зниження ВЧТ більш виражене у пацієнтів із початково підвищеним його рівнем. Зазвичай для лікування ПСГ використовують болюсне введення в дозі 0,5 мг/кг, потім — 20–75 мкг/кг/хв у вигляді тривалої інфузії (не перевищуючи дозу 5 мг/кг/год) [4, 5, 7, 11, 12, 28].

Блокатор β -адренорецепторів пропранолол, неселективний β -адренергічний антагоніст, є ліпофільним і безпосередньо впливає на мозок, що робить його ефективнішим, ніж більшість інших β -блокаторів, через здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр, що забезпечує центральну, серцеву та периферичну антиадренергічну дію; є неселективним центральним, серцевим та периферичним β -блокатором, регулює відповідь на циркулюючі катехоламіни і, таким чином, знижує швидкість метаболізму у спокої. α_2 -агоністи центральної дії можуть знижувати симпатичну активність через вплив як на головний, так і на спинний мозок; є передуючими засобами для профілактики нападів ПСГ. Пропранолол — єдиний препарат, ефективність якого при ПСГ було доведено в результаті рандомізованого контрольованого дослідження. Пропранолол також має відомі нейропротекторні ефекти після нейротравми через зниження церебрального кровотоку та метаболізму; було доведено, що він посилює перфузію, зменшує набряк і гіпоксію мозку, а також поліпшує неврологічні результати, знижує частоту вторинного ушкодження та летальність, сприяє нормалізації артеріального тиску й подальшому зниженню частоти серцевих скорочень із поліпшенням

функцій міокарда. Найбільш корисний цей препарат для пацієнтів зі стабільними частотою серцевих скорочень і артеріальним тиском між пароксизмами. У певних випадках у період між епізодами може виникнути ризик брадикардії або гіпотензії [5, 7, 8, 29–31]. Протипоказаний для пацієнтів із брадикардією, декомпенсованою серцевою недостатністю та артеріальною гіпотензією. Лікувальна доза — 20–60 мг на 4–6 годин (перорально або ентерально), її перевищення здатне спричинити гіпотензію та брадикардію [4, 7, 9].

Метопролол — кардіоселективний блокатор β_1 -адренорецепторів. Не має мембраностабілізуючої дії та внутрішньої симпатоміметичної активності. Призначається при артеріальній гіпертензії, тахікардії, може використовуватися для тривалого прийому. Доза становить 100–200 мг на кожні 8 год перорально [4, 5].

Лабеталол — β_1 - та β_2 -блокатор (як центральний, так і периферичний), здійснює стабілізуючий ефект у центральній нервовій системі через непряме гальмування симпатичної активності. Дія спрямована на гіпертензію, тахікардію, потовиділення. Призводить до помітного зменшення симптомів, може знизити артеріальний тиск та опір периферичних і коронарних судин. Основними побічними ефектами є брадикардія, артеріальна гіпотензія, аритмія або гіпоглікемія. Профілактична доза — 100–200 мг на 8 год перорально [4, 5]. Внутрішньовенно застосовують по 100–125 мг одним болюсом або повільно у вигляді крапельної інфузії (50–200 мг/добу) у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

Агоніст пресинаптичного α_2 -рецептора на рівні довгастого мозку клонідин ефективно знижує рівень катехоламінів у плазмі крові, зменшує симпатичне збудження гіпоталамуса, вентролатерального відділу та стовбура мозку. Дія переважно спрямована на артеріальну гіпертензію та тахікардію. Не має ліпофільності. Корисність при ПСГ обмежена, препарат потребує комбінації з агентами різної дії. Побічними ефектами є гіпотензія, брадикардія, седация, реакція відміни (переважно при епідуральному введенні), депресія та копростаз. Доза становить 0,1–0,3 мг на кожні 12 год (перорально або внутрішньовенно), < 200 мкг/добу можна з обережністю використовувати для епідурального введення [4, 5, 7, 14, 29].

Дексметомідин є селективним агоністом α_2 -адренергічних рецепторів, який пригнічує вивільнення катехоламінів у синаптичних з'єднаннях, не впливаючи на симпатичний зворотний зв'язок, ефективний для седатії та знеболювання. Використовується при гіпертензії, тахікардії, дистонії, болю та тривожному стані. Седативні, анкіолітичні та симпатолітичні ефекти виникають із мінімальним ризиком пригнічення дихання. Широко застосовується для купірування болю і тривоги, підтримки стабільності гемодинаміки з меншим пригніченням дихання без необхідності механічної вентиляції; пацієнтів легко розбудити для оцінки стану свідомості; може використовуватися як профілактичний препарат для ПСГ у пацієнтів із ЧМТ. Побічні ефекти включають брадикардію, гіпотензію, тахіфілаксію та седацию; внутріш-

ньовенна ін'єкція не є довгостроковою [4, 14, 23]. Ризик небажаних явищ зростає при болюсному введенні та прискореній інфузії. Цей препарат метаболізується в печінці, ліпофільний, активно пов'язується з білками (94 %) і виводиться нирками. Пацієнтам із порушеннями функцій печінки рекомендовано зниження дози [23]. Профілактика та лікування ПСГ: внутрішньовенне вливання 0,2–1,4 мкг/кг/год [4, 7, 30]. Пацієнти, в яких спостерігається позитивний ефект після внутрішньовенного застосування дексметомідину, згодом можуть бути переведені на пероральний прийом клонідину [7, 8].

Бензодіазепін *діазепам* — ГАМК-А-агоніст, збільшує розкриття хлоридних каналів після бензодіазепінового пригнічення електричної активності. Має анкіолітичну, протисудомну, седативну, міорелаксуючу дію. Цільовим призначенням препарату насамперед є наявність ажитатії, гіпертензії, тахікардії, дистонії або спастичності. Застосовується для припинення або мінімізації епізодів ПСГ шляхом пригнічення симпатичного потоку, аферентного сенсорного процесу та відповіді ефекторних кінцевих органів [4, 23]. Має добру жиророзчинність. Менш ефективний, ніж опіати, ймовірно, погіршує неврологічну функцію; основними побічними ефектами є седация, гіпотензія та пригнічення дихання, тому протекція дихальних шляхів є особливо важливою. Лікування: внутрішньовенна ін'єкція 1–10 мг [4].

Лоразепам — ГАМК-А-агоніст. Терапевтична ціль: ажитация, гіпертензія, тахікардія та підвищений м'язовий тонус. Тривала дія. Основними побічними ефектами є седация, гіпотонія та пригнічення дихання, потреба у протекції дихальних шляхів та ШВЛ. Лікування: 1–4 мг внутрішньовенно. Недоліки аналогічні лоразепаму.

Мідазолам — ГАМК-А-агоніст, стимулює іонотропні рецептори ГАМК, розташовані в центральній нервовій системі (ЦНС). При наявності ГАМК мідазолам зв'язується з рецепторами бензодіазепінів на каналах іонів хлору, що призводить до активації рецепторів ГАМК і зниження збудливості підкіркових структур. Цільові характеристики та недоліки аналогічні лоразепаму. Фармакологічна дія мідазоламу проявляється короткою тривалістю через швидку метаболічну трансформацію: швидкий початок і короткий термін дії [4]. Лікування: тест-доза — 1–2 мг, згодом — тривала інфузія 2–4 мг/год [12].

Клоназепам — ГАМК-А-агоніст. Механізм дії клоназепаму тісно пов'язаний із гальмівним ендogenous нейромедіатором ГАМК і рецепторами, через які вона реалізує більшість ефектів у нервовій системі. Препарат посилює гальмівний вплив ГАМКергічних нейронів кори головного мозку, гіпокампа, мозочка, стовбура та інших структур ЦНС. Цільові характеристики та недоліки аналогічні лоразепаму. Може використовуватися для профілактики, має добру жиророзчинність. Профілактика: 0,5–8,0 мг/добу перорально [4].

Застосування бензодіазепінів переважно для лікування ПСГ слід звести до мінімуму (стосовно дози та тривалості лікування) під час фази одужання, коли

основна увага приділяється реабілітації, через негативний вплив на когнітивні функції та уважність [24].

Нейромодулятор *бромокриптин* є синтетичним центральним агоністом дофаміну-2 (*D2*), обмежуючи лихоманку центрального генезу [31], потенційний препарат для лікування центральної гіпертермії в пацієнтів із тяжкими гострими неврологічними інсультами, при яких інші лікарські засоби не надали результату. Бромокриптин добре переноситься та асоціюється з низькою частотою побічних ефектів [21, 32]. Цільові властивості: гіперпірексія та потовиділення, зупиняє стійкі епізоди пароксизму. Недоліки: неконтрольована гіпертензія та високий ризик судом; основними побічними ефектами є гіпотензія, сплутаність свідомості, дискінезія та нудота. Профілактика: 1–25 мг на 12 год, перорально, < 40 мг/день [4, 5, 29].

Габапентин — похідне агоніста ГАМК, яке діє на $\alpha 2\delta$ і пресинаптичні потенціалзалежні канали Ca^{2+} , не пов'язується з іншими нейротрансмітерними рецепторами головного мозку та не взаємодіє з натрієвими каналами. Цільові ознаки: спастичність, гіперпірексія та алодинія, зменшує частоту пароксизмів. Габапентин відносно ефективний в усуненні болю [4, 29]. Придатний для тривалого застосування. Недоліки: помірна седация. Лікування: 300 мг кожні 8 год [7]. Профілактика: 100 мг на 8 год [4].

Баклофен — агоніст ГАМК-В. Механізм дії пов'язаний зі стимуляцією ГАМК-В-рецепторів, блокує вивільнення аспартату та глутамату. При центральній лихоманці пригнічує ГАМК, є міорелаксантом, що діє на рівні спинного мозку, незначно знижує амплітуду сухожилкових рефлексів та не впливає на нервово-м'язову передачу. Цільове призначення: спастичність, дистонія, клонус, посттравматичний біль, може знизити судомний поріг, тому його слід з обережністю застосовувати при супутніх судомних розладах і профілактичному вживанні протиепілептичних препаратів [4, 31]. Інtrateкальну ін'єкцію слід розглядати при тяжкому перебігу, коли інші заходи неефективні [24]. Метод сприяє зменшенню або відміні перорального баклофену чи пропранололу, є корисним для рефрактерних пацієнтів, полегшує м'язові скорочення або відмову від перорального баклофену чи пропранололу. Основними побічними ефектами є седация та синдром відміни (лихоманка, ригідність, дистонія або судоми) [1, 5, 21, 29]. Профілактика: 5 мг на кожні 8 год. Лікування — 80 мг/добу перорально [4, 7]. Середня доза — від 500 до 700 мкг/добу [29, 33].

Міорелаксанти периферичної дії *дантролен* є антагоністом рецепторів ріанодину [5], пригнічує полісинаптичні та моносинаптичні рефлексі. Механізм дії пов'язаний із гальмуванням вивільнення іонів кальцію з ретикулуму саркоплазми. Периферичні блокатори вивільнення Ca^{2+} сарколеми викликають м'язову дисоціацію збудження-скорочення через перешкоджання вивільненню кальцію з саркоплазматичного ретикулуму. Цільове призначення: атипова спастична поза та м'язові спазми. Основними побічними ефектами є гепатотоксичність та пригнічення дихання. Доза для

внутрішньовенного введення — 0,5–2 мг/кг протягом 6–12 годин, < 10 мг/добу [4, 5].

Ботулінічний токсин може застосовуватися для лікування вогнищевої спастичності в пацієнтів, у яких вогнищева або регіонарна спастичність сприяє запуску епізодів ПСГ. Слід уникати затримки фармакологічного лікування у випадках середнього та тяжкого ступеня ПСГ [24].

Особи, у яких розвивається ПСГ, частіше потребують тривалішої штучної вентиляції легенів і трахеостомії, мають більший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), стаціонарі та в реабілітаційному центрі, мають гірші показники функціональної незалежності, а аномальні рухи потребують консультації невролога, щоб спростувати епілептичну етіологію [5].

Монотерапія при ПСГ зазвичай неефективна, тому слід розглянути можливість застосування кількох препаратів із різними механізмами дії. Використання помірних доз кількох класів ліків забезпечує синергічну ефективність, зменшуючи токсичність окремих препаратів [8]. Мультиmodalні схеми лікування мають вищу ефективність, ніж монотерапія [2, 23]. Своєчасне розпізнавання епізодів, уникнення непотрібної терапії для альтернативних діагнозів, коригування дозування або перехід на інший препарат може поліпшити лікувальний ефект [3, 4]. Часто потрібні окремі медикаменти для лікування різних компонентів синдрому, а також певні препарати для запобігання або лікування пароксизмів [5].

Морфіну гідрохлорид ефективний при пароксизмі, купірування якого досягається швидше його комбінацією з пропофолом [2, 5]. Парацетамол і клонідин можуть бути більш корисними для пацієнтів, які не сплять [9, 14].

$\alpha 2$ -агоністи, як-от дексмедетомідин, можуть мати деяку незначну клінічну ефективність порівняно з такими агентами, як пропофол, і щодо пероральних препаратів пропранолол може мати незначну перевагу [2, 7].

Ефективність бромокриптину, який зазвичай використовується в комбінаціях ліків, підвищується при комбінованій терапії [3, 4].

Є успішним купірування центрогенної лихоманки в окремих пацієнтів за допомогою антиадренергічних препаратів (пропранолол, клонідин тощо). Зменшення симпатoadреналової активності часто намагаються досягти дофамінергічними агоністами через пригнічення вивільнення кортикотропіну [21]. Застосування комбінації пропранололу та фентоламіну знижує смертність і поліпшує довгострокову неврологічну функцію у пацієнтів із САК [5, 29, 31]. Доцільна безперервна внутрішньовенна інфузія клонідину в межах нейровегетативної стабілізації, використання агоністів дофамінових рецепторів — бромокриптину у поєднанні з амантадином, пропранололом та безперервною інфузією низьких доз диклофенаку [1].

Опіати та габапентиноїди використовуються для модуляції алодинії та зменшення реакції на сприйману ноцицепцію. Агоністи рецепторів ГАМК, включно з бензодіазепінами та баклофеном, використовуються як для регулювання тону, так і для симпатичної мо-

дуляції. Раніше антипсихотики широко призначалися в абортівній терапії ПСГ, але зараз їх використання не рекомендують через недостатню ефективність, оскільки вони можуть погіршити когнітивні функції та відновлення після ЧМТ. Протисудомні препарати (фенітоїн, карбамазепіни, вальпроати) при ПСГ не ефективні [5].

Препарати першого ряду баклофен і габапентин потребують часу для досягнення рівноважного стану, а ентеральне введення під час гострого пароксизму не завжди може бути негайно ефективним. У таких випадках рекомендуються діазепам і морфін для парентерального введення, які діють при гострих пароксизмах [24, 29].

Симптомопревентивні препарати використовуються для зменшення частоти та інтенсивності симптомів ПСГ. Неселективні β -блокатори, α 2-агоністи, габапентин, баклофен, бромокриптин та бензодіазепіни тривалої дії мають високу ефективність у клінічній практиці. Що стосується рефрактерного лікування, воно повинно починатися з визнання того, що певні симптоми є нечутливими до лікування, а деякі клінічні ознаки (гіпертермія або гіпертензія) можуть призвести до вторинного ураження [1, 4, 24]. Для рефрактерних пацієнтів, у яких два препарати не дають результатів, а пароксизми тривають, повинно бути розглянуто можливість переведення їх на інфузію дексметомідину в умовах ВІТ [5, 29]. Для рефрактерного лікування ПСГ дантролен можна комбінувати з барбітуратами, бензодіазепінами та опіатами [4].

Було доведено вищу клінічну ефективність, яку α 2-агоністи, клонідин і дексметомідин продемонстрували порівняно із пропофолом [23]. Якщо з'являються непереборні симптоми, доцільно провести безперервну внутрішньовенну інфузію пропофолу, бензодіазепінів, опіоїдів або дексметомідину, доки ці ознаки не минуть. Комбінована терапія може бути необхідною для запобігання постійним спалахам, а призначення профілактичних ліків слід розглянути для постійних і хронічних симптомів, які важко контролювати [4].

Лікування ПСГ має бути зосереджено на уникненні алодинічних реакцій, тобто мінімізації затримки сечі або копростазу. Лікування наголошує на запобіганні та припиненні пароксизмів симпатичної активності та пом'якшенні подальших наслідків [5].

Гіпертермія та гемодинамічна нестабільність часто спонукають до інфекційного тестування та емпіричного призначення антибіотиків [5, 14]. Зараз *антибіотикопрофілактика* при ПСГ не рекомендується. Емпірична *антимікробна терапія* проводиться при підозрі на інфекційну природу лихоманки, її треба розпочати якомога раніше, але негайно припинити у разі негативних результатів бактеріального посіву та відсутності рентгенологічних даних щодо інфекційних ускладнень із боку легенів [9, 19].

Підтримуюче лікування (гідратація, контроль температури, корекція електролітного балансу, ентеральне та парентеральне харчування) допомагає поліпшити віддалені результати при ПСГ. Під час пароксизму споживання енергії збільшується втричі порівняно з

вихідним рівнем, а потреба в калоріях є вищою. Забезпечення оптимального ентерального та парентерального харчування може компенсувати підвищені енерговитрати [4, 24].

Гіпербарична оксигенація (ГБО) під тиском понад 100 кПа (~ 1 атм) має нейропротекторну дію при ішемічному, гіпоксичному, травматичному та температурному пошкодженні шляхом інгібування вільнорадикального окиснення при апоптозі, запаленні та автофагії. Мікроглія відіграє ключову роль у запуску клітинної відповіді на ГБО, яке може послабити нейрозапалення, регулюючи поляризацію мікроглії під час внутрішньомозкового крововиливу. ГБО захищає гіпокамп від теплового ушкодження шляхом інгібування мікрогліального піроптозу [34]. Можлива активація функцій девіталізованих нейронів і протекція непошкодженої нервової тканини.

Враховуючи сучасну тенденцію до ранньої реабілітації після ЧМТ, дослідники вказують на те, що *фізіотерапія* є важливим додатком до фармакологічного лікування, вона дозволяє розширити діапазон рухів і запобігати у пацієнтів із ПСГ утворенню контрактур при позуванні [4].

Висновки

1. При ПСГ температура тіла повинна підтримуватися в безпечному нормотермічному діапазоні принаймні протягом перших кількох діб.
2. Фізичне охолодження при ПСГ застосовується при неефективності медикаментозного лікування.
3. Ендоваскулярні охолоджувальні методи більш ефективні, ніж зовнішні.
4. Відсутність загальноприйнятої методики усунення центрогенних гіпертермічних реакцій потребує наступних багатоцентрих досліджень і створення відповідних клінічних рекомендацій.

Автори сподіваються, що надана інформація сприятиме оптимізації лікування ПСГ у клінічній практиці лікарів інтенсивної терапії, анестезіологів, неврологів та нейрохірургів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Кравець О.В., Седінкін В.А. — концептуалізація; Пилипенко О.В., Станін Д.М. — літературний пошук; Єхалов В.В. — написання оригінального тексту.

References

1. Tu JSY, Reeve J, Deane AM, Plummer MP. Pharmacological Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: A Scoping Review. *J Neurotrauma*. 2021 Aug 15;38(16):2221-2237. doi: 10.1089/neu.2020.7597.
2. Shald EA, Reeder J, Finnicks M, et al. Pharmacological Treatment for Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Crit Care Nurse*. 2020 Jun 1;40(3):e9-e16. doi: 10.4037/ccn2020348.
3. Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Curr Treat Options Neurol*. 2008 Mar;10(2):151-157. doi: 10.1007/s11940-008-0016-y.

4. Zheng RZ, Lei ZQ, Yang RZ, Huang GH, Zhang GM. Identification and Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2020 Feb 25;11:81. doi: 10.3389/fneur.2020.00081.
5. Carozza RB, Mohanty D, Wolf MS, Martin EN, Anderson J, Pagano LM. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: Development of a Pediatric Clinical Practice Guideline. *Hosp Pediatr*. 2023 Dec 1;13(12):e402-e410. doi: 10.1542/hpeds.2023-007261.
6. Godoy DA, Panhke P, Guerrero Suarez PD, Murillo-Cabezas F. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: An entity to keep in mind. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019 Jan-Feb;43(1):35-43. doi: 10.1016/j.medint.2017.10.012.
7. Cherniaiev S, Dubrov S, Sereda S, Denysiuk M, Konkevych S. Paroxysmal sympathetic hyperactivity as a consequence of ischemic stroke. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2022;(2):56-60. Ukrainian. doi: 10.25284/2519-2078.2(99).2022.265841.
8. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):721-729. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30259-4.
9. Galushko OA. Fever in acute stroke: problems of diagnosis and treatment. *Medicina neotloznych sostojij*. 2016;5(76):11-17. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.5.76.2016.76428.
10. Olenyuk DV, Tsarev AV. Hyperthermia as a factor of secondary brain damage in traumatic brain injury. *Medicina neotloznych sostojij*. 2024;20(2):70-76. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.20.2.2024.1667.
11. Scott RA, Rabinstein AA. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Semin Neurol*. 2020 Oct;40(5):485-491. doi: 10.1055/s-0040-1713845.
12. Fesenko UA. Intensive care in severe brain trauma. *Pain, anaesthesia and intensive care*. 2020;1:16-21. Ukrainian. doi: 10.25284/2519-2078.1(90).2020.193900.
13. Greer DM, Ritter J, Helbok R, et al. Impact of Fever Prevention in Brain-Injured Patients (INTREPID): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Neurocrit Care*. 2021 Oct;35(2):577-589. doi: 10.1007/s12028-021-01208-1.
14. Andrews PJD, Verma V, Healy M, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2018 Oct;121(4):768-775. doi: 10.1016/j.bja.2018.06.018.
15. Blanc A, Colin G, Cariou A, et al. Targeted Temperature Management After In-Hospital Cardiac Arrest: An Ancillary Analysis of Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Non-shockable Rhythm Trial Data. *Chest*. 2022 Aug;162(2):356-366. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.056.
16. Kochanek PM, Jackson TC. The Brain and Hypothermia-From Aristotle to Targeted Temperature Management. *Crit Care Med*. 2017 Feb;45(2):305-310. doi: 10.1097/CCM.0000000000002182.
17. Pegoli M, Zurlo Z, Bilotta F. Temperature management in acute brain injury: A systematic review of clinical evidence. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Oct;197:106165. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106165.
18. Wiles MD, Braganza M, Edwards H, Krause E, Jackson J, Tait F. Management of traumatic brain injury in the non-neurosurgical intensive care unit: a narrative review of current evidence. *Anaesthesia*. 2023 Apr;78(4):510-520. doi: 10.1111/anae.15898.
19. Steele GM, Franco-Paredes C, Chastain DB. Noninfectious causes of fever in adults. *Nurse Pract*. 2018 Apr 19;43(4):38-44. doi: 10.1097/01.NPR.0000531067.65817.7d.
20. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med*. 2017 Feb;32(2):124-129. doi: 10.1177/0885066615625194.
21. Natteru P, George P, Bell R, Nattanmai P, Newey CR. Central Hyperthermia Treated with Bromocriptine. *Case Rep Neurol Med*. 2017;2017:1712083. doi: 10.1155/2017/1712083.
22. Wu X, Tao Y, Marsons L, et al. The effectiveness of early prophylactic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2021 Jan;34(1):83-91. doi: 10.1016/j.aucc.2020.05.005.
23. Jerousek CR, Reinert JP. The Role of Dexmedetomidine in Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2024 Jun;58(6):614-621. doi: 10.1177/10600280231194708.
24. Godbolt AK, Zampakas A, Nygren Deboussard C. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during neurorehabilitation for severe acquired brain injury: current Scandinavian practice and Delphi consensus recommendations. *BMJ Open*. 2024 May 28;14(5):e084778. doi: 10.1136/bmjopen-2024-084778.
25. Cottrell JE, Patel P. Cottrell and Patel's Neuroanesthesia. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 240 p.
26. Holm A, Reinikainen M, Kurola J, et al. Factors associated with fever after cardiac arrest: A post-hoc analysis of the FINNRE-SUSCI study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2024 May;68(5):635-644. doi: 10.1111/aas.14387.
27. Kozlovska A. Fever of unclear genesis: diagnostic algorithm from A to Z. *Ukrainian medical journal*. 2019 Jul 18;(132):1-4. Ukrainian.
28. Mendieta Zera H, Arriaga Garcia Rendon JC. Remission of central fever with morphine post traumatic brain injury. *J Med Liban*. 2014 Jan-Mar;62(1):57-61.
29. Bekele N, Mesfin N, Hailu T, Tadesse A. Diagnosis and Treatment of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Medical ICU, University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2020 Nov 10;13:591-595. doi: 10.2147/IMCRJ.S275693.
30. Branstetter JW, Ohman KL, Johnson DW, Gilbert BW. Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity with Dexmedetomidine and Propranolol Following Traumatic Brain Injury in a Pediatric Patient. *J Pediatr Intensive Care*. 2020 Mar;9(1):64-69. doi: 10.1055/s-0039-1698758.
31. Reinert JP, Kormanyos Z. Pharmacologic Management of Central Fever: A Review of Evidence for Bromocriptine, Propranolol, and Baclofen. *J Pharm Technol*. 2023 Feb;39(1):29-34. doi: 10.1177/87551225221132678.
32. Amin SJ, Aghajan Y, Webb AJ. Clinical experience with bromocriptine for central hyperthermia after brain insult. *Brain Inj*. 2024 Jul 2;38(8):652-658. doi: 10.1080/02699052.2024.2337231.
33. Maneyapanda MB, McCormick ZL, Marciniak C, Reger C. Long-Term Dosing of Intrathecal Baclofen in the Treatment of Spasticity After Acquired Brain Injury. *PM R*. 2017 Jun;9(6):556-562. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.12.006.
34. Xu SY, Zhang Q, Li CX. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Acquired Brain Injury: An Integrative Review of Diagnostic and Management Challenges. *Neurol Ther*. 2024 Feb;13(1):11-20. doi: 10.1007/s40120-023-00561-x.

Отримано/Received 20.12.2024

Рецензовано/Revised 14.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2025

Information about authors

Olha V. Kravets, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vladyslav A. Sedinkin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8894-1598>

Vasyl V. Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35, +380 (50) 779-23-03; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Olha V. Pylypenko, Assistant, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kvasha.olia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9836-0968>

Dmytro M. Stanin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sdm5279@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6510-5282>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.V. Kravets, V.A. Sedinkin — conceptualization; O.V. Pylypenko, D.M. Stanin — literary search; V.V. Yekhalov — writing the original text.

O.V. Kravets, V.A. Sedinkin, V.V. Yekhalov, O.V. Pylypenko, D.M. Stanin
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Paroxysmal sympathetic hyperactivity in brain damage (scientific review). Part 2

Abstract. Currently, there is no generally accepted method for elimination of centrogenic hyperthermic reactions. In paroxysmal sympathetic hyperactivity, body temperature should be maintained in a safe normothermic range for at least the first few days. The potential benefits of treatment may result from three primary goals: elimination of triggering factors, mitigation of excessive sympathetic overload, and supportive therapy. Treatment involves reducing any external stimulation that can trigger paroxysmal episodes. Because fever is caused by a prostaglandin-induced shift in the hypothalamic “set point”, conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit prostaglandin synthesis, but centrogenic hyperthermic reactions are mostly resistant to antipyretic therapy. Physical cooling is used when medical

treatment is ineffective. Endovascular cooling methods are more effective than external ones. Monotherapy for paroxysmal sympathetic hyperactivity is usually ineffective, so the possibility of using several drugs with different mechanisms of action should be considered. The use of moderate doses of several drug classes provides synergistic efficacy, reducing the toxicity of individual drugs. Multimodal treatment regimens are more effective than monotherapy. The lack of a generally accepted technique for elimination of centrogenic hyperthermic reactions requires further multicenter studies and the creation of appropriate clinical guidelines.

Keywords: craniocerebral injury; acute cerebrovascular accident; paroxysmal sympathetic hyperactivity; treatment