

Актуальні питання інтенсивної терапії ішемічного інсульту

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (16-17 березня, м. Яремче, Буковель)

Правильне розуміння етіопатогенезу інсульту дає можливість обрати найефективнішу лікувальну тактику. Своєчасне й обґрунтоване використання сучасних фармакотерапевтичних засобів прискорює період одужання та забезпечує мінімізацію обмеження розумової й фізичної активності таких хворих у подальшому.



Основні патогенетичні аспекти найгострішої фази розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) і сучасні терапевтичні підходи до його лікування охарактеризувала **завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Вікторія Анатоліївна Гріб.**

— В умовах ішемії синтез АТФ порушується, що, у свою чергу, зумовлює порушення в іонному гомеостазі — аноксичну деполаризацію (тобто зміну заряду мембрани в умовах нестачі кисню). Калій виходить із клітин, а натрій входить у клітини, несучи із собою воду відповідно до законів осмосу, і це призводить до гострого набрякання клітин (цитотоксичний набряк). Деполаризація мембран стимулює викид великої кількості збудливих амінокислот (глутамату), що веде до транспорту в клітину значної кількості кальцію. Останній активує протеази, ліпази та нуклеази, які з великою кількістю кисневих вільних радикалів нищать плазматичні мембрани, цитоскелет і зумовлюють загибель клітин. Ця послідовність подій називається глутаматним каскадом, або кальцієвою надзбудливою токсичністю (ексайтотоксичністю). Набрякання («затоплення» клітини) виникає не тільки в нейронах, а й у клітинах глії, клітинах ендотелію мікроциркуляторного русла, тобто порушується функціонування гематоенцефалічного бар'єра, і плазма крові із судин проникає в інтерстиціальний, позаклітинний простір, спричиняючи вазогенний набряк тканини мозку. Останній, збільшуючи внутрішньочерепний тиск, іше більше погіршує кровопостачання в зоні пенумбри, розширюючи зону ішемії та інфаркту.

Клінічно на можливість розвитку набряку головного мозку (ГМ) може вказувати поява геміплегії, тотальна чи виражена афазія, виражена дизартрія, феномен ігнорування протилежного боку (neglect) і парез погляду. Ці симптоми є чутливими щодо такого прогнозу, але не високоспецифічними.

На жаль, немає специфічних інструментальних методів для прогнозування виникнення набряку ГМ та оцінювання його перебігу. Проте певну інформацію можна отримати за даними електроенцефалографії (ЕЕГ). Так, дифузне сповільнення й збільшення дельта-активності на ЕЕГ у першу добу інсульту є ознакою ймовірного швидкого розвитку набряку мозку в подальшому.

Для профілактики набряку (що визначає успішність лікування ГПМК) слід утримувати осмолярність крові на рівні 300-320 мосм/л, тобто дещо вищою, ніж у здорової людини, осмолярність крові якої становить 285-310 мосм/л.

Для визначення рівня осмолярності крові враховують уміст таких речовин: Na, K, глюкоза й сечовина. За умови гіпоосмолярності рідина переміщується із судинного русла до тканин ГМ, що спричиняє його набряк. У разі гіперосмолярності виникає дегідратація, гіповолемія, гемоконцентрація, а також зниження перфузії передусім у пошкоджених структурах ГМ.

Слід сказати, що рівень Na, який у нормі становить 135-145 ммоль/л, є одним із предикторів ступеня свідомості пацієнтів. Так, якщо його вміст у плазмі крові становить <125 або >170 ммоль/л, то в пацієнта виникає сопор. А при рівні Na у плазмі крові <120 або >180 ммоль/л у хворих розвивається кома різного ступеня вираженості.

Осмолярність треба корегувати шляхом інфузійної терапії. Тому необхідно враховувати показник гематокриту крові й підтримувати його в пацієнтів з ішемічним інсультом на рівні 0,30-0,35.

Проаналізувавши лабораторні дані пацієнтів із ГПМК, які були госпіталізовані в Обласну клінічну лікарню м. Івано-Франківськ, ми встановили, що лише 5% хворих мали нормальні рівні гематокриту ($Ht \leq 0,35$). Залежно від рівня цього показника застосовують один із двох видів терапевтичної гемодіюліції — гіперволемічну (при $Ht > 0,45$) або ізоводемічну (при $Ht > 0,55$). Перший варіант гемодіюліції передбачає парентеральне введення 500 мл фізіологічного розчину впродовж 1 год з подальшим введенням 1-1,5 л збалансованого розчину електролітів до кінця доби, а також обов'язкове пероральне введення рідини через назогастральний зонд. Ізоводемічна гемодіюліція полягає в екфузії 300-500 мл крові й парентеральному введенні 1 л фізіологічного розчину чи збалансованого розчину електролітів впродовж 1-2 год у поєднанні з пероральною регідrataцією через зонд.

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця (АНА) та Американської асоціації інсульту (АІА) з менеджменту

церебрального та церебелярного інфарктів, що супроводжуються набряком (2014), пацієнтів з інсультом у тяжкому стані госпіталізують у відділення інтенсивної терапії або інсультні блоки (stroke unit), де їх лікують нейрореаніматологи чи судинні неврологи. Необхідно звернути увагу на такі основні положення цих рекомендацій щодо ведення хворих із набряком ГМ: 1) потрібне застосування адекватної інфузійної терапії у вигляді ізотонічних розчинів (клас рекомендації Ib, рівень доказів C); 2) не рекомендовано застосування гіпотонічних або гіпоосмолярних розчинів, а також профілактичне використання осмотичних діуретиків (клас рекомендації III, рівень доказів C); 3) ефективність використання терапевтичної гіпотермії при набряку ГМ невідома (клас рекомендації IIb, рівень доказів C); 4) рутинний моніторинг внутрішньочерепного тиску не показаний за гемісферного ішемічного інсульту (клас рекомендації III, рівень доказів C); 4) вентрикулостомію рекомендовано при обструктивній гідроцефалії після інфаркту в мозочку, що має супроводжуватися декомпресивною краніотомією (клас рекомендації I, рівень доказів C); 5) доцільною є осмотерапія хворих з інфарктом мозку з клінічним погіршенням унаслідок набряку ГМ (клас рекомендації IIa, рівень доказів C); 6) не рекомендовано застосування барбітуратів і кортикостероїдів при набряку ГМ у хворих з ішемічним півкульним або мозочковим інсультом у зв'язку з недоведеною їх ефективністю (клас рекомендації III, рівень доказів C). Так, у Кокранівському огляді 8 клінічних випробувань не було виявлено позитивного впливу кортикостероїдів на функціональне відновлення пацієнтів із ГПМК, а також не знижувався рівень летальності при інсультах.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при ішемічному інсульті (затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 р.) у хворих із ГПМК треба підтримувати нормоволемію. При цьому введення рідини має відповідати добовим потребам (30-35 мл/кг/добу). Якщо під час госпіталізації є ознаки гіповолемії (низький артеріальний тиск (АТ), підвищений рівень Ht, сухість слизових оболонок) і відсутні протипоказання (декомпенсована серцева недостатність), може бути призначена інфузійна терапія в об'ємі 1-1,5 л фізіологічного розчину чи збалансованого розчину електролітів. Для проведення інфузійної терапії в непритомних пацієнтів рекомендовано встановлення центрального венозного катетера, що дає змогу проводити моніторинг центрального венозного тиску (ЦВТ), який бажано підтримувати на рівні 80-100 мм вод. ст.

Профілактика виникнення набряку ГМ полягає в оптимізації його перфузії, оксигенації й венозного дренажу, зниженні метаболічних потреб ГМ та уникненні втручань, котрі можуть погіршувати електричний і осмолярний градієнт у нейронах.

У клінічній неврології відбувається активний пошук профілактичної терапії ГПМК у пацієнтів із високим ризиком його розвитку, а також шляхів запобігання виникненню його ускладнень. Позитивний вплив на церебральну перфузію можуть чинити комплексні препарати з умістом нейропротекторів, що інгібують різноманітні механізми нейронального пошкодження. Ефективність і безпеку застосування нейропротекції за будь-яких видів ГПМК було показано в багатьох контрольованих клінічних дослідженнях. Співробітники нашої кафедри спільно з кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії університету провели дослідження ефективності й безпеки комплексного вітчизняного інфузійного середника-нейропротектора Нейроцитину у хворих на ГПМК.



Детально на результатах цього дослідження та основних моментах інтенсивної терапії ГПМК зупинився **завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іван Іванович Тітов.**

— Основні зусилля кожного нейрореаніматолога під час лікування хворих з інсультом мають бути спрямовані передусім на стабілізацію центрального перфузійного тиску (ЦПТ), що дасть змогу максимально зберегти нейрони в зоні ішемії й створити оптимальні умови для їх подальшої репарації. У нормі ЦПТ становить 90-95 мм рт. ст. У клінічній практиці для його розрахунку найчастіше використовують таку формулу: $ЦПТ = АТ_{сер} - ЦВТ$, де $АТ_{сер} = АТ_{діаст} - 1/3$ пульсового тиску ($АТ_{сис} - АТ_{діаст}$). Можливе також застосування

сонографічного методу визначення ЦПТ під час дуплексного сканування середньої мозкової артерії. За умови низького ЦПТ треба розпочати інфузійну терапію чи застосувати вазопресори.

Потрібно зауважити, що прогностично дуже несприятливим показником у хворих із ГПМК є гіпернатріємія (рівень Na у крові >160 ммоль/л). У таких випадках доцільним є пероральне введення через зонд 2-2,5 л/добу дистильованої води й парентеральне застосування салуретиків (фуросеміду чи торасеміду). Також при гіперосмолярності плазми крові, що може бути зумовлена гіперазотемією та гіперглікемією, виправданим є використання гіпоосмолярних розчинів, зокрема 0,45% розчину натрію хлориду в дозі 200-600 мл/добу.

Серед фармакотерапевтичних стратегій лікування ГПМК вагомим місцем посідає нейропротекція, за допомогою якої гальмуються процеси оксидативного стресу, що сприяє нормалізації церебральної перфузії. Одним із нейропротекторів із доведеною клінічною ефективністю є цитиколін, що захищає структури ГМ у зоні ішемії (W.M. Clark et al., 1999; A. Davalos et al., 2002; J.L. Saver, J. Wilterdink, 2002; R. Conant, A.G. Schauss, 2004).

На фармацевтичному ринку України оптимальне поєднання цитиколіну та основних електролітів представлено у вигляді вітчизняного інфузійного середника-нейропротектора Нейроцитину. Його унікальність полягає в комплексному рішенні для корекції патогенетичних розладів при ГПМК. Так, Нейроцитин позитивно впливає на найважливіші точки ішемічного каскаду, а саме: 1) мінімізує активність фосфоліпази А2; 2) стимулює синтез глутатіону та пригнічує процеси пероксидації ліпідів і білків; 3) нормалізує роботу натрій-калієвої помпи; 4) активує енергетичні процеси в нейронах; 5) нормалізує процеси тканинного дихання; 6) інгібує глутамат-індукований апоптоз; 6) активує біосинтез лецитину та запобігає його катаболізму; 7) відновлює нормальні рівні фосфоліпідних компонентів внутрішньої мітохондріальної мембрани.

На базі нашої кафедри й кафедри неврології та нейрохірургії проведено дослідження ефективності, безпечності та переносимості Нейроцитину у хворих з ішемічним інсультом. Контрольна група (n=25) отримувала стандартну терапію згідно з наказом МОЗ № 602, а основна (n=30) — стандартну терапію та Нейроцитин у дозі 1000 мг (флакони по 100 мл) 2 р/добу внутрішньовенно з 1-го по 14-й день від початку появи симптомів інсульту.

Для оцінювання стану пацієнтів на тлі застосування вищевказаної терапії використовували такі методи: загальноклінічний і неврологічний огляд (шкала ступеня тяжкості інсульту NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale, шкала Ренкіна), електрокардіографія, комп'ютерна томографія, біспектральний індекс (BIS-індекс), церебральна оксиметрія, дуплексне сканування середньої мозкової артерії й визначення рівня нейронспецифічної енолази.

BIS-індекс — параметр, який відображає рівень свідомості хворого. Якщо пацієнт перебуває у свідомості, то BIS-індекс = 100. Слід сказати, що пацієнти, котрі були включені в це дослідження, перебували в сопорі чи в комі (BIS-індекс = 50). При цьому практично з 2-ї доби застосування Нейроцитину спостерігали достовірне зменшення BIS-індексу в бік його нормалізації (до 60). Після завершення курсу терапії різниця між групами становила 25 (85 — в основній групі та 60 — у групі контролю).

Важливим показником церебральної перфузії є ступінь церебральної оксигенації (SjO_2), який у нормі становить 55-75%. Показник 40% і менше чи раптове зниження rSO_2 на 25% від вихідних значень свідчить про виражений кисневий дефіцит мозку. У пацієнтів, у яких застосовували Нейроцитин, уже з 3-ї доби від початку лікування відзначали виражене збільшення церебральної оксигенації порівняно з контрольною групою (59 vs 47%), а на 5-ту добу різниця між групами становила 22% (71 vs 49%).

Ще одним показником, який свідчить про ішемічне ушкодження нейронів, є нейронспецифічна енолаза — білок, що визначають у сироватці крові чи спинномозковій рідині (норма — 10,97 нг/мл). У пацієнтів, котрі отримували Нейроцитин, на 14-ту добу від початку лікування відзначали зменшення рівня цього білка в 3,5 раза відносно вихідного рівня (69,17 нг/мл). Також спостерігали більш виражену позитивну динаміку за шкалою NIHSS і шкалою Ренкіна під час виписки в основній групі порівняно з контрольною.

Отже, застосування нейропротекторів на тлі адекватної інфузійної терапії є патогенетично обґрунтованим методом, який потенційно ефективно базисної терапії ГПМК, сприяє швидкому усуненню неврологічного дефіциту й покращує нейрореабілітацію та подальшу соціальну адаптацію таких пацієнтів.

Підготувала **Людмила Оніщук**

