



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№3(7), 2006

Практикующему неврологу
/To practicing neurologist/

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ

Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО, проф., д.м.н.; М.А. ТРЕЩИНСКАЯ, к.м.н.

Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Работа посвящена оценке влияния комплекса базисного лечения, включающего модифицированную методику терапевтической гемодилюции, на течение острейшего периода тяжелого ишемического инсульта. Выявлено, что у пациентов с ишемическим инсультом, которым проводился предложенный комплекс лечения, было более полное и быстрое восстановление утраченных неврологических функций, снизилась летальность в течение острейшего периода инсульта по сравнению с больными, которым проводилась базисная терапия без применения модифицированной методики гемодилюции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, базисное лечение, терапевтическая гемодилюция, острейший период инсульта.

Введение

Церебральный инсульт — ведущая причина летальности и инвалидизации в большинстве стран мира, в том числе и в Украине. В 2004 году в стране было зарегистрировано 117 тыс. инсультов, из которых 98,9 тыс. — впервые. В течение года умирает 15-40% больных, в течение 5 лет — до 60% пострадавших. В целом ежегодно в мире умирает около 5 млн больных с церебральным инсультом [3].

В 2003 году Европейская инициативная группа по изучению инсульта (EUSI) представила схему ведения больных с острым нарушением мозгового кровообращения с оценкой уровня доказанности каждого из предложенных методов и направлений лечения. Большая часть рекомендаций была посвящена ишемическому инсульту [7]. На сегодняшний день доказано, что наибольший эффект от терапии у всех больных с инфарктом мозга, независимо от возраста, пола и тяжести инсульта, достигается в специализированном инсультном отделении (stroke unit), причем преимущества такого лечения отмечаются и после выписки из таких палат [1, 3]. Проведение активной реперфузионной терапии с помощью рекомбинантного активатора плазминогена (rtPA) в течение 3 часов с момента начала инсульта позволяет достоверно снизить степень инвалидизации у больных с инфарктом мозга. В то же время проведение тромболитика возможно лишь в специализированном стационаре, после нейровизуализирующего исследования (КТ/МРТ головного мозга), позволяющего исключить геморрагический компонент поражения, оценить размеры ишемизированной территории и определить патогенетический вариант инсульта. Таким образом, данный метод лечения возможно успешно применить только у незначительной группы больных [1, 3, 7].

В случае невозможности проведения активной реперфузионной терапии при ишемическом инсульте применяются антиагреганты. При инфаркте мозга, подтвержденном с помощью компьютерной томографии (КТ), раннее применение аспирина снижает смертность и частоту развития инвалидности, увеличивает вероятность полного выздоровления. Косвенные данные свидетельствуют о том, что терапию аспирином не стоит откладывать в тех случаях, когда нет возможности провести КТ в первые 48 ч после инсульта [1, 6]. При непереносимости или недостаточной эффективности ацетилсалициловой кислоты альтернативой является клопидогрель. Более мощными антиагрегантными свойствами обладает комбинация этих препаратов. По данным Консенсуса по антитромбоцитарной терапии от 15 ноября 2004 года (Стокгольм, Швеция), она показана и безопасна в первые недели лечения атеротромботического острого ишемического инсульта [3, 6].

Эффективность медикаментозного лечения пациентов с ишемическим инсультом зависит от возможности проникновения препарата в зону ишемии, что определяется не только фармакокинетикой и фармакодинамикой лекарственного средства, но и способностью крови доставлять его в очаг поражения, то есть ее упруго-вязкими свойствами. Способностью улучшать реологические свойства крови обладает ряд препаратов, используемых в неврологии (пентоксифиллин, раствор гидроксипропилкрахмала, реосорбилакт, EGb 761 и др.), однако их эффект наступает не так быстро, как хотелось бы. С целью улучшения текучести крови в 20-х годах прошлого столетия начали применять метод терапевтической гемодилюции [4]. С 1950 по 1990 гг. было проведено 124 рандомизированных испытания различных методов

лечения инсультов ишемического характера, в том числе оценивалась эффективность метода терапевтической гемодилуции, но с использованием растворов декстранов. Позже было обнаружено, что растворы на основе декстранов индуцируют анафилактические реакции, вызывают комбинарованную внутрисосудистую гиперволемию и в отдельных случаях оказывают прямое действие на легочные капилляры и почечные каналцы, в результате чего однозначное мнение об эффективности гемодилуции у больных с инсультом не сложилось [5, 7]. После того как были проведены исследования и широко внедрены в практическую медицину растворы гидроксиэтилкрахмала, гемодилуция (как гиперволемическая, так и нормоводемическая) зарекомендовала себя как перспективный метод лечения церебрального инсульта [4]. На IX Международном симпозиуме по проблемам интенсивной терапии (Бремен, ФРГ, 10-12 февраля 1999 г.) U. Dommel обобщил теоретические основы применения гемодилуционной и замещающей терапии растворами гидроксиэтилкрахмала при ишемическом церебральном инсульте и сделал заключение, что внутривенное введение этих лекарств должно быть рекомендовано больным с церебральным ишемическим инсультом со сниженным объемом сердечного выброса и микроангиопатиями для улучшения и нормализации мозгового кровоснабжения [2].

Таким образом, цель нашего исследования состояла в определении эффективности комплекса базисного лечения ишемического инсульта, в состав которого входила модифицированная методика терапевтической гемодилуции.

Объект и методы исследования

Под наблюдением находился 131 больной с тяжелым ишемическим инсультом, среди которых было 80 (61,1%) женщин и 51 (38,9%) мужчина в возрасте от 45 до 91 года. У 51,9% (68/131) обследованных больных инсульт локализовался в бассейне левой средней мозговой артерии, у 38,2% (50/131) — в бассейне правой средней мозговой артерии и у 9,9% (13/131) — в вертебробазиллярном бассейне. Нарушение сознания при поступлении отмечалось у 92,4% (121/131) пациентов.

Обследование больных проводилось с помощью общеклинических, клинико-неврологических, клинико-лабораторных, инструментальных, патоморфологических методов исследования. Для объективизации изменений в неврологической симптоматике использовались неврологические шкалы: шкала комы Глазго (G. Teasdale, B. Jennet, 1974), балл Орго-

гозо (по J.M. Orgogozo, 1989; D. Wade, 1992), оригинальная шкала (Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой, 1991) и шкала степени тяжести инсульта Американского института неврологических расстройств и инсульта (NIH-NINDS) (Lyden et al., 1994). При обработке полученных результатов использовались непараметрические методы исследования. Для описания распределения признаков использовались медиана (центральное значение в выборке) и интерквартильный размах, включающий 50% значений признака.

Всем пациентам при необходимости проводились интенсивная терапия, направленная на коррекцию и поддержание адекватного дыхания — восстановление проходимости и туалет дыхательных путей, инсуффляция увлажненным кислородом, интубация и искусственная вентиляция легких. Гипотензивная терапия проводилась при повышении артериального давления более 220/120 мм рт.ст., а также при психомоторном возбуждении, судорожном синдроме, нарушении функций почек, признаках выраженной сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда. Борьба с гипотензией заключалась в проведении адекватной инфузионной терапии и применении инотропных препаратов (допамин, добутамин, норадреналин, адреналин). Коррекция и поддержание оптимального водно-электролитного баланса проводились посредством введения адекватного объема (20-40 мл/кг/сутки) инфузионных сред (физиологический раствор, реосорбилакт, сорбилакт, Гекодез) с учетом температуры тела, дополнительных потерь жидкости и поддержанием диуреза в пределах 1000-2000 мл/сутки. При нарушении глотания и проведении искусственной вентиляции легких больным устанавливался назогастральный зонд. С целью профилактики застойных явлений в легких, пролежней и тромбоэмболических осложнений каждый час изменялось положение больных, проводились пассивный массаж и гимнастика, периодически поднимались ноги на 10-15°. Для профилактики повышения внутричерепного давления головной конец кровати поднимался на 15-30°, проводилось купирование болевого синдрома и психомоторного возбуждения, по возможности поддерживались уровень глюкозы крови в пределах 3,3-9,9 ммоль/л и температура тела не выше 37,5°C, обеспечивались ежедневное опорожнение кишечника и регулярное мочеиспускание. Обеспечение проходимости дыхательных путей и адекватная оксигенация вдыхаемого воздуха с целью поддержания уровня PO_2 в пределах 90-100 мм рт.ст. и PCO_2 — 36-40 мм рт.ст. также являются профилактикой повышения

Таблица 1. Количественная характеристика динамики неврологической симптоматики у тех пациентов, которым проводилась гемодилуция, и тех, у которых данная манипуляция не выполнялась, в течение острейшего периода инсульта

Показатели	Гемодилуция проводилась (n = 88)		Гемодилуция не проводилась (n = 43)	
	До лечения	Через 72 часа	До лечения	Через 72 часа
Ht (%)	47* (44-50)	39*# (36,5-42)	46 (42-50)	44# (40-48)
Шкала Глазго	11* (9-12)	13*# (11-14)	10* (9-12)	11*# (10-13)
NIH-NINDS	16*# (13-20)	11*# (9-14)	20*# (13-23)	16*# (11-21)
Оригинальная шкала Гусева и Скворцовой	28* (25-30)	32*# (30-35,5)	26* (23-30)	29*# (24-32)
Шкала Оргогозо	30* (15-50)	45*# (32,5-60)	20* (15-40)	30*# (15-45)

Примечания: * — $p < 0,001$ при сравнении показателей внутри одной группы в динамике; # — $p < 0,05$ при сравнении показателей у тех больных, которым выполнялась гемодилуция и у которых не выполнялась, на одном этапе лечения.

внутричерепного давления. При выраженном отеке головного мозга поддерживался отрицательный баланс жидкости до 300-350 мл под тщательным контролем гематокрита крови. Для борьбы с отеком мозга использовался маннитол из расчета 0,5-2 г/кг в сутки (200-250 мл 20% раствора до 4 раз в сутки) и сорбиакт в дозе 5-10 мл/кг (в/в капельно со скоростью 60-80 капель в минуту не более 200-400 мл в сутки) под контролем уровня гематокрита (не более 40%), осмолярности плазмы (не более 300 мОсм/кг) и уровня глюкозы крови (не больше 10 ммоль/л).

В выбранный нами комплекс базисного лечения пациентов с ишемическим характером инсульта была включена терапевтическая гемодилюция, которая выполнялась по модифицированной методике. Суть нового решения заключается в том, что вместо стандартных 500 мл проводился забор от 150 до 250 мл крови с одновременным возмещением через другой венозный доступ с той же скоростью и в том же объеме циркулирующей крови с помощью физиологического раствора с последующим введением 6% раствора гидроксипроксиэтилкрахмала (Гекодез) или физиологического раствора (при непереносимости гидроксипроксиэтилкрахмала) в двойном или тройном объеме забранной крови в течение 45-60 минут. Таким образом, проводилась эксфузия в среднем 200 мл крови с введением до 800 мл жидкости (400 мл физиологического раствора и 400 мл Гекодеза).

Противопоказанием к проведению данной манипуляции являются декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, почечная недостаточность, систолическое давление более 200 мм рт.ст., гипотензия, гематокрит менее 34%, склонность к кровотечениям, массивное внутричерепное кровоотечение.

Результаты и их обсуждение

С целью уменьшения вязкости крови у больных с уровнем гематокрита выше 40% в комплексе базисного лечения терапевтическая гемодилюция по модифицированной методике была проведена у 88 пациентов с ишемическим инсультом. Одноразовый забор составлял (медиана и интерквартильный промежуток) 200 мл (от 100 до 250 мл) крови. Пациентам контрольной группы (n = 43) проводилось аналогичное лечение без эксфузии крови. При поступлении уровень гематокрита у тех пациентов, которым данная манипуляция проводилась, и тех, которым не проводилась, статис-

тически значимо не отличался (p > 0,05). Однако спустя 3 суток у пациентов, которым проводилась гемодилюция, уровень гематокрита был ниже на 16,1% (p = 0, p < 0,001) по сравнению с исходным уровнем, а у пациентов, которым данная манипуляция не выполнялась, статистически значимой разницы между исходным уровнем и значением гематокрита через 72 часа не было (p = 0,07, p > 0,05). У больных ишемическим инсультом, которым проводилась гемодилюция, динамика восстановления утраченных неврологических функций была активнее и полнее, чем у пациентов, которым эксфузия не выполнялась (табл. 1).

Летальность в течение первых 3 суток лечения среди больных, которым проводилась гемодилюция, не наблюдалась, а у пациентов, у которых данная манипуляция не выполнялась, данный показатель составил 6,98% (3/43), с коэффициентом статистической значимости p = 0,013. В целом результаты оценки динамики состояния больных с ишемическим инсультом таковы. У пациентов, которым проводилась гемодилюция, абсолютная вероятность положительного эффекта составила 92%, у пациентов, которым данная манипуляция не выполнялась, вышеуказанный показатель равнялся 41,9% (по данным классического критерия X² по Пирсону, разница между группами пациентов по показателю абсолютной эффективности была высокозначимой, p = 0). Таким образом, терапевтическая польза модифицированной методики гемодилюции составила 50,1%.

С целью определения влияния времени начала проведения терапевтической гемодилюции на эффективность лечения все пациенты с ишемическим инсультом были разделены на две группы: больные, у которых на момент начала лечения прошло не более 6 часов от инсульта (группа 1), и пациенты, у которых инсульт начался более 6 часов назад (группа 2). Среди больных ишемическим инсультом (n = 75), у которых заболевание началось не более 6 часов назад (группа 1), 80% (60/75) пациентов проводилась терапевтическая гемодилюция. У них отмечалось статистически значимое уменьшение неврологического дефицита, согласно количественной оценке неврологической симптоматики в динамике, а также уменьшение глубины нарушения сознания (по Шкале Комы Глазго), что не отмечалось у пациентов, которым гемодилюция не выполнялась (n = 15). У пациентов с ишемическим инсультом (n = 56), у которых заболевание началось более 6 часов назад (группа 2), гемоди-

Таблица 2. Количественная оценка состояния пациентов групп 1 и 2, которым проводилась и не проводилась гемодилюция, в динамике

Показатель	Группа 1 (n = 75)				Группа 2 (n = 56)			
	Гемодилюция проводилась, n = 60		Гемодилюция не проводилась, n = 15		Гемодилюция проводилась, n = 28		Гемодилюция не проводилась, n = 28	
	n	QL-QU	n	QL-QU	n	QL-QU	N	QL-QU
Ht (%) при поступлении	46*	43-50	45	39-50	48*	46-50	47	43-50
Ht (%) через 72 часа	39**	36-42	45#	39-50	39**	37-42	43#	42-47
Шкала Глазго при поступлении	10*	9-12	9	9-12	11*	9-13	10*	8-12
Шкала Глазго через 72 часа	13**	11-14	11#	11-12	13**	11-14	11**	9-13
NIH-NINDS при поступлении	16**	13-20	21**	16-24	17*	12-21	18	12-22
NIH-NINDS через 72 часа	11**	9-14	16**	11-21	11**	9-16	17#	11-21
Оригинальная шкала Гусева и Скворцовой при поступлении	28*	24-30	25*	21-28	27*	25-30	27	23-31
Оригинальная шкала Гусева и Скворцовой через 72 часа	33**	31-36	30**	25-32	31*	37-34	29	23-32
Шкала Оргогозо при поступлении	30*	15-45	20*	10-45	35**	17-55	22	15-37
Шкала Оргогозо через 72 часа	45**	35-60	25**	15-65	40**	25-60	30	15-40

Примечания: * — p < 0,05 при сравнении показателей внутри одной группы в динамике; # — p < 0,05 при сравнении по одной шкале пациентов одной группы, которым проводили и которым не проводили гемодилюцию.

Таблица 3. Распределение показателей эффективности и летальности в остром периоде инсульта среди пациентов группы 1 и 2 с ишемическим инсультом, которым проводилась гемодилюция и не проводилась, в динамике

Показатель	Группа 1, n = 75				Группа 2 (n = 56)			
	Гемодилюция проводилась, n = 60		Гемодилюция не проводилась, n = 15		Гемодилюция проводилась, n = 28		Гемодилюция не проводилась, n = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Эффект от лечения	58	96,7*	10	66,7*	23	82,1*	8	28,6*
Точный критерий Фишера	p = 0,028 (p < 0,05)				p = 0,0001 (p < 0,01)			
Летальность за 3 суток	0	0	2	13,3	0	0	1	3,6
Точный критерий Фишера	p = 0,037 (p < 0,05)				p = 0,5 (p > 0,05)			

Примечание: * — статистически значимая разница (p < 0,05) при сравнении показателей у пациентов разных групп, которым выполнялась гемодилюция и которым не выполнялась.

люция выполнялась в 50% (28/56) случаев. У тех пациентов, которым не выполнялась данная манипуляция, в динамике уменьшилась глубина нарушения сознания, в то время как у больных группы 2, которым выполнялась гемодилюция, наблюдалось статистически значимое уменьшение как общемозговых, так и очаговых неврологических проявлений заболевания. Кроме того, согласно данным шкалы комы Глазго и NIH-NINDS, состояние пациентов группы 2, которым проводилась гемодилюция, было статистически значимо лучше (по шкале комы Глазго на 2 балла, по NIH-NINDS — на 6 баллов), чем у больных той же группы, которым данная манипуляция не выполнялась, после 3 суток лечения. В группе 1 статистически значимо меньший неврологический дефицит через 72 часа наблюдался у больных, которым проводилась гемодилюция, согласно данным всех использованных неврологических шкал, по сравнению с больными, которым данная манипуляция не выполнялась (табл. 2). Следует отметить, что, в соответствии с данными U-критерия Манна — Уитни и Колмогорова — Смирнова, при сравнении выборок пациентов группы 1 и группы 2, которым проводилась гемодилюция, статистически значимых различий по показателям сумм баллов по соответствующим шкалам найдено не было (p > 0,05).

Летальность в течение острейшего периода инсульта среди пациентов, которым манипуляция выполнялась в первые 6 часов с момента начала инсульта (группа 1), статистически значимо была ниже на 13,3%, чем у больных ишемическим инсультом, которым гемодилюция не проводилась. При выполнении гемодилюции после истечения 6 часов с момента начала заболевания показатель летальности статистически значимо не отличался от такового у больных, которым данная манипуляция не проводилась. Абсолютная вероятность положительного эффекта от проводимого в остром периоде ишемического инсульта лечения, в комплекс которого входила терапевтическая гемодилюция, для пациентов, у которых на момент начала манипуляции прошло не более 6 часов с момента начала инсульта (группа 1), составила 96,7%, что превышает вероятность положительного эффекта данного комплекса лечения при выполнении манипуляции после истечения 6 часов с момента начала заболевания (группа 2) на 14,6% (p = 0,02) (табл. 3).

Заключение

Результаты исследования показывают эффективность комплекса базисной терапии и модифицированной методики терапевтической гемодилюции у пациентов с тяжелым течением ишемического инсульта в острейшем пери-

оде. Предложенное решение отличается от стандартной методики меньшим (150-250 мл) объемом извлекаемой крови и большим объемом замещающих растворов (в 3-4 раза больше объема эксфузии). Данная методика позволяет быстрее снизить уровень гематокрита и улучшить реологические свойства крови благодаря использованию 6% раствора гидроксипропилкрахмала (Геккодеза). У пациентов, которым в комплекс базисного лечения была включена модифицированная методика терапевтической гемодилюции, достоверно повышалась вероятность положительной динамики заболевания в течение острейшего периода и уменьшалась летальность. При выполнении гемодилюции в первые 6 часов с момента начала инсульта вероятность положительного эффекта от лечения увеличивалась на 14,6% (p < 0,05). Летальность в течение острейшего периода инсульта, с момента начала которого прошло не более 6 часов, была статистически значимо (на 13,3%, p < 0,05) ниже у больных, которым выполнялась гемодилюция, по сравнению с теми пациентами, которым гемодилюция не проводилась.

Все вышеизложенное позволяет нам рекомендовать применение модифицированной методики терапевтической гемодилюции в комплексе базисного лечения тяжелого ишемического инсульта в острейшем периоде.

Литература

1. Доказательная медицина. Ежегодный краткий справочник. Выпуск 3: Пер. с англ. / Под ред. С.Е. Бакинскогo. — М.: Медиа Сфера, 2004. — 687 с.
2. Браинин М. Ведение острого инсульта в условиях специализированного отделения // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003. — Вып. 9. — С. 49-51 (Инсульт: приложение к журн.).
3. Волошин П., Яворская В., Фломин Ю., Дьолог Н. и др. Современная организация инсультной помощи: образовательные программы, активная тактика в остром периоде и полноценная реабилитация // Ліки України. — 2005. — №5 (94). — С. 1-19.
4. Завгородний В.Л., Наливайко Ю.Т., Мамчур С.Ю. Алгоритмы интенсивной терапии при заболеваниях и травмах головного мозга / Под ред. И.П. Шлапака. — Луганск: Янтар, 2002. — С. 69-71.
5. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. — М.: Медицинская книга, 2004. — С. 223-226.
6. Diener H.C. Stroke Prevention. Antiplatelet and thrombolytic therapy // Stroke. — 2000. — Vol. 19, №2. — P. 343-335.
7. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-Udate 2003 // Cerebrovasc Dis. — 2003. — №16. — P. 311-337.