

Фармакологично и нефармакологично лечение на исхемичния мозъчен инсулт

Проф. Димитър Масларов¹, доц. Николай Габровски²

¹Клиника по неврология, Първа МБАЛ – София;
Медицински колеж „Й. Филаретова“, Медицински университет, София

²Клиника по спешна неврохирургия, МБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

Резюме

Исхемичният мозъчен инсулт е динамичен процес, при който различни екцитотоксични, възпалителни и микросъдови механизми водят до мозъчна некроза. Ранната реканализация и нарастване на доставката на кръв към зоната на бенигна олигемия са предпоставка за по-добър изход от лечението. Наред с рутинната вече венозна тромболиза навлиза прилагането на интраартериална. Тя може и да бъде комбинирана или не с прилагането на механично ендovasкулярно лечение. Данните от рандомизирани проучвания не потвърждават предишни данни за по-добър изход от заболяването. Фармакологичните невропротектори не са доказали предполагаемата клинична ефективност, която е доказана при експерименталните модели. В този контекст трябва да се имат предвид серия от функции, които играят ключова роля в модулирането на исхемичния процес: контрол на артериалното налягане, температурата, нивото на кръвната захар и артериалната кислородна сатурация. Нефармакологичната невропротекция включва всички интервенции, които предпазват мозъка от фармакологична увреда след оклузия на церебрална артерия. Ефективността от създаването на сектори за лечение на остри инсулти вече е безспорна, тъй като прилагането на протоколни мултидисциплинарни грижи за пациентите в тях, наред с адекватно терапевтично поведение, водят до намаляване на смъртността, ограничаване на еволюцията на заболяването, съкращаване на хоспитализационното време и създаване на по-благоприятна база за ранно започване на рехабилитация.

Ключови думи: фармакологично лечение, нефармакологично лечение, механични устройства, стимулирана с ултразвук тромболиза, невропротекция, отделения за лечение на остър инсулт

Pharmacologic And Non-Pharmacologic Treatment Of The Acute Ischemic Stroke

Dimitar Maslarov¹, Nikolay Gabrovsky²

¹Neurology Department, First MHAT – Sofia;
Medical College „Y. Filaretova“, Medical University of Sofia

²Clinic of Urgent Neurosurgery, MBALUM „N. I. Pirogov“, Sofia

Abstract

Ischemic stroke is a dynamic process, where a series of excitotoxic, inflammatory and microvascular mechanisms take place that lead to tissue necrosis. Early recanalisation and an increase in benign oligemia zone blood supply are predictors of better outcome in acute ischemic stroke. According to routine use of venous thrombolysis, the intra-arterial, combined or not with additional mechanical endovascular treatment is increasingly given. Data from randomised trials have not proven that interventional recanalisation leads to a better outcome. Pharmacological neuroprotective treatment has not yet demonstrated the clinical effectiveness observed in experimental models. The concept of neuroprotection in cerebral ischemia also involves a series of mechanisms that take place at the cerebral level following vascular occlusion. In this context, it should be borne in mind that a series of physiological functions usually involved in the cerebral metabolism (control of blood pressure, temperature, glycemia and arterial oxygen saturation) play a key role in modulation of the ischemic process. Non-pharmacological neuroprotection includes all interventions protecting the brain from damage after cerebral vascular occlusion. The effectiveness of Acute Stroke Units for the protocol care of patients is well established now with a reduction of mortality, reduced evolution and a lower hospitalization rate.

Key words: pharmacological treatment, non-pharmacological treatment mechanical devices, ultrasound-enhanced thrombolysis, neuroprotection, Acute Stroke Unit

Въведение

Мозъчният инсулт представлява една от водещите причини за смърт, инвалидност, деменция, депресия, личностни изменения и понякога болка. Усилията на изследователи и лекари десетки години са съсредоточени върху обогатяване на познанието за комплексните механизми на острата мозъчна исхемия и възможностите за тяхното повлияване. В

САЩ и Европа през последните години инсултът премина от трето на четвърто място като водеща причина за смъртност¹⁴, но това съвсем не е така в България. Неравноделна роля за това имат вниманието и усилията, които се влагат за повлияване на рисковите фактори, сърдечната патология и въвеждането на лечението с alteplase – единственото одобрено специфично лечение за пациенти с исхемичен

мозъчен инсулт в рамките на 4.5 часа след началото на симптомите (за САЩ времевият интервал за приложение, одобрен от Food and Drug Administration – FDA, все още е 3 часа)³⁸. Хетерогенността на заболяването при различните индивиди дава възможност за прилагане на допълнителни интраартериални и механични ендоваскуларни техники.

В първите часове фармакологичните и нефармакологичните стратегии биха били полезни в няколко направления:

- ✦ поддържане на жизнеспособността на исхемизираната тъкан по-дълго, с което се уължава терапевтичния прозорец за тромболиза;
- ✦ инхибиране или контролиране на страничните реакции, произлизащи от реперфузията;
- ✦ намаляване на риска от развитие на мозъчна хеморагия при тромболизирани пациенти.

През последните няколко години ние издахме два литературни обзора на тази тема^{1, 2}, а целта на настоящия е да представи осъвремененото познание за фармакологичната и нефармакологичната реканализация, реперфузия и невропротекция на базата на безопасност и ефективност от множеството проведени клинични проучвания и мета-анализи.

Фармакологично лечение

Резултатите от проведените в National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), публикувани през 1995 г., показаха ползата от провеждането на венозна тромболитична терапия, ако тя е започната до 180 минути от началото на симптомите на мозъчния инфаркт⁷⁴. През 2008 г. в същото списание бяха публикувани резултатите от проучването ECASS III, които дадоха възможност времевият интервал да бъде увеличен на 4.5 часа³⁴. При това обаче вече е известно (включително и от собствен опит), че колкото по-рано в рамките на този времеви интервал се проведе тромболитата, толкова по-добре е клиничното повлияване. Допълнително или алтернативно лечение може да се прилага и това е представено по сходен начин в различните национални или международни стандарти.

Българският национален консенсус за профилактика, диагностика и лечение на мозъчносъдовите заболявания (2012), както и Алгоритмите за работа по него³ отразяват всички достижения на медицината, базирана на доказателства.

В повечето центрове за лечение на остри инсулти по света alteplase се прилага само на 5–15% от пациентите. Основната причина за това е, че повечето пациенти пристигат късно, извън времеви прозорец. За преодоляване на това в повечето държави вече се провеждат масови кампании за ограмо-

тяване на населението (FAST). Втората причина е, че прилагането на alteplase все още не е одобрено при пациенти над 80-годишна възраст, независимо че проучванията показват полза⁷⁷. На трето място, alteplase не е показан за прилагане при пациенти с т.нар. инсулти при събуждане, когато не е известно началото на симптомите, а тази група представлява около една четвърт от всички исхемични инсулти.

Благодарение на резултатите от две проучвания със сонотромболиза при пациенти с обструкция на големи артерии⁶ и ранна ангиография²⁵ стана ясно, че alteplase води до частична или пълна реканализация само при 20–40% от пациентите и при още по-малък процент – 10–15%, при оклузия на голяма артерия: проксимална част на средна мозъчна артерия, дистална част на вътрешна сънна артерия или базиларна артерия.

При подгрупов анализ на данните от NINDS t-PA Stroke Study⁷³ излизат някои интересни заключения. Пациентите с по-тежък неврологичен дефицит като изходна база, независимо от ползата от лечението, показват по-лош дългосрочен изход. При проведената конвенционална ангиография пациентите с NIHSS между 10 и 12 показват съдова оклузия, а тези с NIHSS над 12 показват оклузия на голям съд³¹.

Артериалната тромболиза е алтернатива на венозната такава с alteplase, при която с микрокатетър се инжектира тромболитик по време на ангиография. Обобщаването на резултатите от проучванията PROACT оценяват безопасността и ефективността от интраартериалното приложение на nasaguplase, комбинирано с ниски дози хепарин³². Независимо от честите хеморагични усложнения, лечението показва по-висока честота на реканализация и по-добър изход. Основен недостатък на PROACT е високата селективност на пациентите и ниската статистическа достоверност на резултатите. Подобни резултати са получени и от японското проучване MELT. Nasaguplase и urokinase повече не се произвеждат и центровете вече извършват артериална тромболиза с alteplase. Интерес буди фактът, че до момента не е проведено нито едно рандомизирано проучване, което да сравни ефекта на венозна и артериална тромболиза.

В много центрове за лечение на остри инсулти обаче започна да се практикува старт с венозна тромболиза (половин или пълна доза), след което се преминава към интраартериална тромбектомия или стентирание. Тази концепция получи названието bridging concept. Процедурата намира приложение при пациенти с оклузии на големи артерии, доказана с КТ или МРТ ангиография преди или след инжектирането на „мостовата“ венозна alteplase. Проведените клинични проучвания показват хетерогенни

резултати. В проучването IMS²² стандартното венозно прилагане на alteplase в рамките на 3 часа от началото на симптоматиката се сравнява със същото такова, последвано от интраартериално. Резултатите не показват разлика в клиничния изход, смъртността и симптоматичните хеморагии. При проучването IMS II⁷⁵ протоколът е подобен, но е добавен нискоинтензивен ултразвук чрез микроинфузионен катетър или стандартен катетър на мястото на оклузията. Пациентите, на които е прилаган микроинфузионен катетър, показват по-добро възстановяване в рамките на 3 месеца, оценено по скалата на Ранкин, което се дължи на подобрена реканализация. Проучванията Bridging I и RECANALISE показват по-висока честота на реканализацията при добавяне на интраартериална тромбоза към венозната, но без съществен ефект върху клиничния изход⁵⁶.

Интраартериална тромбектомия с механични устройства

През 2004 г. FDA одобрява за употреба първата невро-вакуларна система за тромбектомия – Merci retriever. След това е проведено едноименно нерандомизирано проспективно проучване⁶⁹ със 141 пациенти, които не са били подходящи за венозна тромбоза, в рамките на 8 часа от началото на симптомите. Ангиографски е доказана реканализация при 48% от пациентите, а 8% са получили интракраниална хеморагия. Разширяването на проучването впоследствие потвърждава първите резултати, дори в още по-оптимистичен план: 57% реканализация, а при комбиниране с alteplase – 69% реканализация. Оценка на клиничния изход по скалата на Ранкин 2 и по-ниска се получава при 36% от пациентите, а симптоматична интракраниална хеморагия развиват 10%.

Penumbra system е одобрена от FDA през 2007 г. за ревакуларизация на пациенти с остра оклузия на големи интракраниални съдове. Тези система едновременно аспирира и екстрахира тромба. Публикуваните през 2009 г. резултати от употребата на тази система при пациенти в рамките на 8 часа от началото на симптомите показват 82% ревакуларизация, на 90-ия ден 25% от пациентите са с модифициран Ранкин под 2, а хеморагичните усложнения са 11%⁷⁶.

С напредването на технологиите се създаваха и широко се използват т.нар. stentriever. Тези системи са саморазпъващи се, подобни на стент устройства, с които се прониква в тромба, и той се измъква. Важно предимство е това, че кръвотокът се възстановява още с проникването и разпъването на устройството на мястото, преди осъществяване на изваждането на съсирека. Предимството пред конвенционалното стентирание е избягване на известните вече от опита късни усложнения, а именно – стеноза вътре в стената и тромбоза със запушване на стената.

Създадените през последните години устройства: Solitaire, Trevo, Revive, показват реканализация при 70 до 100% от пациентите. Проучванията SWIFT и TREVO 2 са рандомизирани и контролирани, паралелно-групови, при пациенти с остър исхемичен инсулт в рамките на 8 часа от началото на симптомите⁵⁷. Сравняват се ефикасността и безопасността от прилагането на устройствата Solitaire, Trevo и Merci. При SWIFT резултатите показват 69% реканализация при използването на Solitaire устройството в сравнение с 30% – при употребата на Merci. Клиничният изход е респективно 58% срещу 33%, симптоматичното кървене е 2% срещу 11%, а смъртността на 90-ия ден – 17% срещу 38%. TREVO 2 сравнява Trevo и Merci и показва реканализация съответно 86% срещу 60%, клиничен изход, оценен по mRankin под 2 – 58% срещу 33%. При хеморагичните усложнения и смъртността разликата от употребата на двете устройства не е съществена – 33% срещу 24%⁶¹.

В началото на настоящата година бяха публикувани резултатите от няколко рандомизирани проучвания, при които са използвани ендовакуларни процедури и консервативно лечение при остър исхемичен инсулт. Проучването IMS III сравнява ефективността и безопасността от прилагането на венозна тромбоза с alteplase, съчетано с интервенционални техники, срещу само венозна тромбоза в рамките на 3 часа от дебюта на симптомите¹². След рандомизирането на 656 пациенти проучването е прекратено поради практическата липса на разлика от двете рамене – mRankin под 2 на 90-ия ден е при 40.8% от пациентите, третирани комбинирано, и при 38.7% от пациентите, на които е правена само конвенционална венозна тромбоза. Параметрите на проучването SYNTHESIS²⁰ са прилагане на комбинирани техники (интра-артериална тромбоза, механично проникване и изваждане на тромба или комбинация от тях) срещу венозна тромбоза в рамките на 4.5 часа от началото на симптомите. Резултатите отново не показват съществена разлика и са в рамките на 30–34%. Проучването MR RESCUE удължава времевия интервал до процедурите до 8 часа, въвежда като условие преинтервенционалното провеждане на мултимодални КТ или МРТ и използването на тромбектомиращи устройства от по-стара генерация (Merci и Penumbra)⁴⁷. Сравнителната оценка на 90-ия ден по mRankin не дава предимство на никой от двата потока.

Стимулиране на тромболизата с ултразвук

През 1976 г. Trubestein и съвм. за първи път публикуват идеята за стимулиране на реканализацията чрез ултразвукови вълни с механично налягане⁷⁸. Повишената циркулация на течности около тромба – т.нар. микрострийминг, е друг отбелязан ефект на ултразвук. Този факт е използван за повишаване на контакта с alteplase.

Проучванията в литературата по тази тема не са много: CLOBUST, CLOBUSTER, TRUMBI, TUCSON и още няколко – всички публикувани преди 2010 г.^{52, 58} В дизайн им влиза сравняване на ефекта от конвенционална венозна тромболиза с такава, комбинирана с продължително инсонирание с 2 MHz транскраниален доплер или с прилагане на 300 KHz с висока интензивност (700 mW/cm²). Трета възможност е добавяне към горните опции и на микросфери, съставени от липиди, албумин и галактоза с размери 0.5–5 µm. Целта на въвеждането на тези микровезикули е надеждата, че те ще подобрят локалната микроциркулация. Резултатите, макар и не много обнадеждаващи, са положителни: едновременно прилагане на микросфери, венозна тромболиза и продължително транскраниално инсонирание дава 56% за mRankin под 2 на 3-тия месец, сравнено с 47% при венозна тромболиза и продължително транскраниално доплер, и само 32% – при самостоятелно прилагане на alteplase. Няма отбелязана разлика по отношение на интракраниалните хеморагии. В последните години се разработва нова генерация микросфери, които може би ще доведат до увеличаване на реканализацията и най-вече – до по-висок процент на добър клиничен изход.

Декомпресивна хирургия при малигнени масивни инфаркти

Експерименталните модели показват, че ранната хемикраниектомия има положителен невропротективен ефект, редуциращ обема на инфарктната зона и остатъчния неврологичен дефицит. Това се отдава на подобрената хемодинамика, дължаща се на подобреното мозъчно перфузионно налягане по лептоменингеалните колатерали^{27, 29}. Преди няколко десетилетия беше осъществена първата декомпресивна хемикраниектомия, а резултатите от епизодичните публикации в литературата са обобщени през 1995 г. от т.нар. група от Хайделберг и показват по-ниска смъртност при пациентите с декомпресивна краниектомия в сравнение с контролната група. Масивният унилатерален хемисфериален инфаркт в басейна на някоя от средните мозъчни артерии често предизвиква прогресивен постисхемичен едем, с малигнено развитие на забо-

ляването и смъртност над 80% при конвенционална терапия. Въпреки че декомпресивни техники се прилагат в много центрове за лечение на остри инсулти по света, все още няма консенсус по въпроса кои са най-подходящите за това пациенти, кога трябва да се предприеме интервенцията и коя е най-подходящата хирургична техника за това.

Публикувани са няколко проучвания: DECIMAL, DESTINY и HAMLET, които са осъществени в различни държави – Франция, Германия и Дания⁷⁹. Обобщените резултати по отношение на клиничен изход и смъртност на 12-ия месец от интервенцията са окуражителни. Преживяемостта при оперираните пациенти е 3-4 пъти по-висока в сравнение с неоперираните, а по mRankin оперираните преживели пациенти са над 50% в сравнение с неоперираните – между 10 и 25%.

Контрол на телесната температура (хипотермия)

Взаимоотношенията между хипотермията и острата мозъчна исхемия все още не са напълно изяснени. Хипотермията предотвратява исхемичната мозъчна увреда по няколко механизма:

- ✦ редуциране на нарушаването на кръвно-мозъчната бариера, което се явява след исхемичния инцидент и води до оток от екстравазацията⁴¹;
- ✦ потискане на продукцията на свободни кислородни радикали вследствие на активирането на микроглията и други клетъчни типове⁷¹;
- ✦ намаляване на ексцитотоксичното невротрансмитерно освобождаване, водещо до свръхстимулация на съседни неврони⁵⁹;
- ✦ забавяне на метаболитните процеси, предотвратяващо евентуално бързо енергийно изчерпване²⁸ и противовъзпалително действие⁴³.

При експерименталните модели на исхемия се доказва, че хипотермията редуцира церебралната увреда, която се развива вследствие на оклузията на церебрална артерия^{11, 15, 65, 88}. Хипотермията намалява исхемичната увреда при животински модели. В неусхемизирана мозъчна тъкан консумацията на кислород намалява със 7% за всеки 1°C намаляване на температурата. Ефективността на хипотермията е в пряка връзка с нейното ранно приложение – в първите два часа²¹, както и с по-голямата продължителност на прилагането ѝ (повече от 24 часа)²³.

В няколко рандомизирани проучвания при пациенти с остър исхемичен инсулт болните са хипотермирани с оглед осигуряване на невропротекция: ICTuS-L, HYPOTHERMIA II и EuroHYP-I⁸⁵. Параметрите са: начало на ендовакуларната хипотермия между 3-тия и 6-ия час от началото на инсулта и прилагане до 24-ия час, охлаждане до 34–35°C, при едновре-

менно прилагане или не на венозна тромболиза. Тези изследвания все още са малко на брой и хетерогенни по отношение на отчетените резултати. Лесната осъществимост и безопасността на такава терапия обаче не могат да предотвратят появата и на странични ефекти⁴⁰. Спадането на кръвното налягане, сърдечните аритмии и пневмониите се срещат често, особено при анестезирани пациенти с температура 32–33°C⁶³.

Хипертермията се смята за важно събитие, което стимулира биохимичните и възпалителните исхемични механизми в исхемичната пенамбра и по този начин допринася за прогресиране на мозъчния инфаркт⁶⁴. Проведени са многобройни изследвания за проучване на ролята на телесната температура при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт – до каква степен тя е свързана с мащаба на исхемичната мозъчна увреда^{39, 72}, както и по отношение на крайния изход, съответно измервани с тежестта на инсулта и инсултната смъртност^{9, 17}. Тези изследвания показват връзка между повишената телесна температура при инсултните болни и по-големия размер на мозъчния инфаркт от една страна^{18, 24}, а от друга – връзката между повишената температура и влошения краен изход от исхемичния инсулт^{42, 82}.

Въпреки че антипиретиците са общопризнати при лечението на хипертермията, няма доказателства за тяхното влияние върху изхода от инсулта. European Stroke Initiative (EUSI) препоръчва понижаването на температурата да се извършва при стойности над 37.5°C³⁰. Терапевтичните подходи с антипиретици като например парацетамол са показали ефективност единствено при понижаването на телесната температура²⁶, но не и по отношение на неврологичния функционален и прогностичен статус⁴⁹. Поради малкия брой на пациентите, при които е проучван ефекта от прилагането на антипиретици в острия стадий на инсулта, не могат да се направят дефинитивни заключения за ползата на тези препарати при исхемичния инсулт. Все пак, до получаването на резултати от рандомизирани клинични изследвания, прилагането на антипиретици се препоръчва при всички пациенти с остър инсулт с температура над 37.5°C, едновременно с поставянето на бърза диагноза на суперпонираните инфекции и тяхното етиологично лечение.

Невропротекция

Претенции за невропротективна ефективност са предявили различни групи лекарства: модулатори на калциеви канали, модулатори на натриеви канали, антагонисти на NMDA рецептори, агонисти на GABA рецептори, антиоксиданти (прихващачи на свободни радикали), трофични фактори (мембран-

ни стабилизатори), растежни фактори, цитокини, слепващи молекули, аденозинови анта/агонисти и др. За съжаление, повечето от тях не са доказали предполагаемата клиничната ефективност, отбелязана при експерименталните модели. В публикуван през 2004 г. мета-анализ L. Labiche и J. Grotta⁵⁰ обобщават резултатите от публикуваните клинични проучвания. Резултатите по отношение на ефективност са предимно неутрални или отрицателни, неформулирана адекватна доза или дозозависими странични ефекти, с изключение на положителния тренд от проучванията с Cerebrolysin и Citicoline. Публикуваните през 2012 г. резултати от проучването в Азия на Cerebrolysin при пациенти с остър исхемичен инсулт също не са обнадеждаващи по отношение на ефективност³⁶.

Транскраниално лазерно лечение

Проучванията NEST оценяват безопасността и ефективността от транскраниалното прилагане на лазер със спектър, близък до инфрачервения. Механизмите на този метод все още не са напълно изяснени, но се предполага потискане на апоптозата, като се стимулира митохондриалната енергия и нараства АТФ. Обобщените данни показват ефикасност и безопасност на прилаганата методика при ранно започване⁶⁰.

Частична аортна оклузия

При изследвания върху животни е установено, че парциалната оклузия на коремната аорта води до повишаване на мозъчната циркулация, което би довело до намаляване на дисталните краища на пенамбрата, като повишават микроциркулацията в тези зони до състояние на бенигна олигемия. Устройството NeuroFlo се състои от два балона, които се имплантират в абдоминалната аорта под и над мястото на отделяне на двете бъбречни артерии за 45 минути и заемат 70% от аортния лумен. Проучването SENTIS оценява безопасността и ефикасността от поставянето на това устройство като добавка към стандартните медицински дейности при 230 пациенти с остър исхемичен инсулт при 285 контроли³⁵. По отношение на безопасност, усложнения и смъртност не е направена разлика между двете групи пациенти. По отношение на клиничен изход по скалата mRankin на 90-ия ден 58.8% от пациентите с въведени устройства показват оценка пог 2 в сравнение с нетретираниите – 44.2%.

Стимулиране на ganglion sphenopalatinum

Основанието за експериментално прилагане на тази техника е нарастване на мозъчния кръвен ток в резултат на стимулиране на парасимпатиковата

инервация, което е показало ефективност при животински модели⁸⁶, оценявано по DW-MRI и PW-MRI. В ход е проспективно проучване върху 500 пациенти с остър исхемичен инсулт в каротидната система за оценка на безопасността, толерантността и ефективността от стимулиране на ганглия. Протоколът включва пациенти до 24 часа от началото на симптоматиката, като устройството се имплантира и експлантира под анестезия и ganglion sphenopalatinum се стимулира 4 часа дневно в продължение на 5 дни. Първите резултати са обнадеждаващи.

Контрол на кръвното захарно ниво

Повишеното кръвното захарно ниво е често срещано в ранната фаза на инсулта. Стойности над 6.1 mmol/l се срещат при две трети от пациентите с различните подтипове исхемичен инсулт в момента на приема и в болница⁶⁸. Експерименталните модели на фокална церебрална исхемия при животни дават основание да се смята, че хипергликемията може да повлияе невроналната увреда чрез задълбочаване на тъканната ацидоза и генерирането на лактат^{66, 87}. Кръвно-мозъчната бариера е уязвима при хипергликемични състояния, вероятно поради освобождаването на лактат и свободни радикали⁵⁵. Хипергликемията е свързана с по-лош краен инсултен изход¹⁰. Както проспективните, така и контролираните проучвания стигат до извода, че хипергликемията е прогностичен признак за изхода и леталитета, независимо от възрастта, инсултния подтип и тежестта на инцидента^{13, 44, 48, 83}. Други проучвания обаче не са доказали прогностичната роля на хипергликемията при изхода от остър исхемичен инсулт, като се изказва тезата, че хипергликемията просто отразява един катехоламиновобазиран стресов отговор при инсултно болни. Едно ретроспективно проучване установява повишаване на кръвното захарно ниво през първите 12 часа след настъпването на инсулта, което е по-значително в по-тежките случаи и е свързано с ранен леталитет. При това е наблюдавано спонтанно понижаване на кръвното захарно ниво през първите 24 часа на инсулта³³. Важно е да се подчертае, че персистирането на хипергликемията през първите 7 дни след настъпването на инсулта е свързано с по-голям краен инфарктен обем и с влошаване на хода на заболяването^{9, 46}. Високото кръвното захарно ниво и по време на реканализацията на запушената мозъчна артерия е свързано също с по-лош изход⁷. Въпреки че още липсват крайни резултати от контролираните клинични проучвания, които оценяват инсулиновата терапия при инсултно болни, резултатите от проучванията при животни и клиничните наблюдателни проучвания подчертават ползата от избягването на ранна хипергликемия при пациентите с нелакунарни инфаркти и глобална исхемия⁴⁶. Интензивното

лечение с инсулин за поддържането на кръвното захарно ниво между 4 и 6 mmol/l при пациенти в критично състояние се е оказало безопасно и значително е допринесло за намаляване на леталитета и вътрешболничните компликации⁸⁰. Изследването GIST (Glucose Insulin in Stroke Trial) демонстрира безопасността и целесъобразността на приложението на глюкозно-калциево-инсулинови инфузии в острия фаза на исхемичния инсулт, като целта е да се поддържат кръвното захарно ниво между 4 и 7 mmol/l⁶⁸. EUSI препоръчва поддържане на стойности под 10 mmol/l³⁰. В крайна сметка решението за интензивно инсулиново лечение на отделния пациент трябва да се взема, след като се прецени индивидуалния общ клиничен фон.

Контрол на артериалното налягане

Известно е, че церебралната перфузия нормално се определя от локалните мозъчни метаболитни нужди и е относително независима от системното артериално налягане (АН), с изключение на случаите с много ниски или много високи нива (т.нар. церебрална авторегулация). При острия исхемичен инсулт авторегулацията се загубва и перфузията става пряко зависима от налягането. Обсервационните изследвания показват, че приблизително 75% от пациентите с исхемичен инсулт имат повишено АН при измерването му в рамките на първите 24 до 48 часа от началото на инцидента⁸⁴. Счита се, че системната хипертония по времето на исхемичния инсулт е физиологичен отговор, който поддържа адекватната церебрална перфузия в исхемичната пенамбра⁶⁵. Прогностичното влияние на АН по време на острия фаза на исхемичния инсулт е все още обект на спорове. От една страна, твърде високото АН може да индуцира развитието на мозъчен оток, хеморагичната трансформация на мозъчния инфаркт и по-нататъшната съдова увреда. От друга страна обаче, ниското АН може да предизвика вторично редуциране на перфузията в областта на исхемията⁶⁵. Както твърде високото, така и твърде ниското АН, както и драстичното спадане на налягането, са лош прогностичен фактор при пациентите с остър исхемичен инсулт^{19, 54, 81}. Установено е, че драстичното редуциране на АН в първите 24 часа на инсулта е само по себе си е свързано с по-лош неврологичен изход до 3-ия месец от инсулта⁶² и с влошаване в неврологичния статус¹⁹. Няколко обсервационни проучвания са установили връзката между драстично повишените нива на АН и лошия краен изход^{16, 45, 53, 67, 84}. Данните от International Stroke Trial (IST) потвърждават, че рискът от ранна и по-късна смърт, както и от развитието на тежка инвалидност, е самостоятелно свързан с покачването на систолната стойност на АН у 17 398 болни⁵⁴. Системният преглед на 32 проучвания, включващи 10 892 пациента, стига до заключението,

че драстично повишеното АН при острия исхемичен инсулт е свързано с последваща смърт, влошаване или развитие на тежка инвалидност, докато умереното понижаване на АН би могло да подобри изхода от заболяването. Общоприетото мнение е, че трябва да има въздържане от прилагане на антихипертензивни препарати, ако кръвното налягане не превишава 185 mmHg за систолното и 110 – за диастолното, включително и при пациентите, които получават рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор, поради риска от вторично развитие на паренхимен кръвоизлив^{51, 73}.

Контрол на артериалната кислородна сатурация

Поддържането на адекватна тъканна оксигенация е от голямо значение през периода на остра мозъчна исхемия с оглед предотвратяването на хипоксията и потенциалното влошаване на неврологичната увреда. Пациентите с остър исхемичен инсулт трябва да бъдат мониторираны чрез кръвногазов анализ и пулсова оксиметрия, като целта е постигането на кислородно сатурационно ниво над 95%. Препоръчва се също подаването на допълнителен кислород на хипоксемичните пациенти. Що се отнася до хипербарната кислородна методика, данните за ползотворността са абсолютно недостатъчни, за да може да се направи обоснована препоръка по отношение на нейното приложение^{4, 5, 30}.

Повлияване на волемиата и вискозитета на кръвта

Проучванията, направени върху болни, на които е прилагана изоволемична хемодилуция с декстран⁷⁰, както и по-късните проучвания при хиперволемична хемодилуция чрез включване на пентаскорбяла³⁷, не са дали позитивен резултат. Мета-анализът на 18 контролни проучвания⁸ показва, че посочените процедури не са дали съществено отражение върху смъртността или степента на инвалидизация.

Заклучение

Разгледаните фармакологични и нефармакологични стратегии при остър исхемичен инсулт целят да ограничат локалната и глобалната мозъчна увреда, настъпваща в резултат на оклузия на церебрална артерия. Венозната тромболитизация вече не е непозната, а рутинна процедура за повечето болнични невролози в страната. Ниският процент тромболитизирани пациенти се дължи най-вече на липсата на активна публична кампания за предпазване от мозъчен инсулт и информирание на населението за първите симптоми и не по-малко на слабата логистика от страна на голямата и спешната медицинска помощ.

Независимо от това какво лечение ще бъде прието, сигурно е, че ефективността от създаването на Stroke units е безспорна. Прилагането на протоколни мултидисциплинарни грижи за пациентите в тях, наред с адекватно терапевтично и/или интервенционално поведение, водят до намаляване на смъртността, ограничаване на еволюцията на заболяването, съкращаване на хоспитализационното време и създаване на по-благоприятна база за ранно започване на рехабилитация. Необходимостта това да се случи *de facto* и в България е повече от наложителна.

Литература

1. Масларов Д., В. Калайджиев. Нефармакологична невропротекция при исхемичен мозъчен инсулт. – *Българска неврология*, 7, 2007, № 5, 219–224.
2. Масларов Д. Невропротекция при исхемичен мозъчен инсулт – актуално състояние на проблема. – *Здраве и наука*, 1, 2011, № 3, 24–27.
3. Стаменова П., Д. Масларов, Л. Трайков, Ив. Миланов, М. Райчева, Е. Милушев. Алгоритми за диагноза и лечение на мозъчно-съдови заболявания. – *Българска неврология*, 12, септември 2012, №2, 44–59.
4. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott TG, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; for the Stroke Council of the American Stroke Association: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. – *Stroke*, 2003, 34:1056–1083.
5. Adams HP Jr, Zoppo GJ, von Kummer R. Management of Stroke, NY, Professional Communications, Inc, 2006, 265–278.
6. Alexandrov A.V., Molina C. A., Grotta J.C., et al. For the CLOTBUST investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. – *N Engl J Med*, 2004, 351:2170–78.
7. Alvarez Sabin J, Molina CA, Montaner J, Areeñ11as JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M: Effects of admission hyperglycaemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. – *Stroke*. 2003; 34:1235–1241.
8. Asplund K: Hemodilution for acute ischemic stroke. – *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 4:CD000103.
9. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Montagutiu U, Celin D, Re G, D'Alessandro R: Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. – *Stroke*, 1995, 26:2040–2043.
10. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. – *Stroke*, 2003, 34:2208–2214.
11. Baron FC, Feuerstein GZ, White RF: Brain cooling during transient focal ischemia provides complete neuroprotection. – *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, 21:31–44.
12. Broderick J. P., Palesh Y.Y., Demchuk A. M. Et al. For the Interventional Management of Stroke III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. – *N Engl J Med*, 2013, 368:893–903.
13. Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD, for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. – *Neurology*, 1999, 52:280–284.
14. Burke J.F., Lisabeth L.D., Reeves M.J., Morgenstern L.B. Determining stroke's rank as a cause of death using multicausal mortality data. – *Stroke*, 2012, 43:2207–11.
15. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes 1, Schierinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. – *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987, 7:729–738.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.