

Сучасні аспекти нейропротекторної терапії

Механізми пошкодження мозку

- Ушкодження головного мозку будь-якої етіології супроводжується розвитком трьох нейрореанімаційних синдромів:
- ІШЕМІЇ І ГІПОКСІЇ НЕЙРОНІВ;
- НАБРЯКУ МОЗКУ
- ДИСЛОКАЦІЇ МОЗКУ

Напрямки нейропротекторної терапії

- Підтримка оптимального ЦШТ
- Лікування внутрішньочерепної гіпертензії
- Попередження вторинної ішемії мозку
- Метаболічний захист мозку
- Поповнення енергетичних субстратів мозку
- Регенерація і відновлення міжнейр.зв.
- Прекондиціонування

Підтримка оптимального ЦПТ

- $ЦПТ = САТ - ВЧТ$
- Вважається, що ЦПТ нижчий 70 мм рт.ст. є фактором, який провокує виникнення ішемії нейронів і вторинної церебральної гіпоксії
- Оптимальний рівень ЦПТ (вище 70 мм) досягається підвищенням САТ і зниженням ВЧТ

Підвищення САТ

- Для підвищення АТ здійснюють в/в інфузію розчинів кристалоїдів в об'ємі 50-60 мл/кг/добу і застосовують симпатоміметики: допамін, адреналін, норадреналін, мезатон
- Під час проведення інфузійної терапії дотримуються “4-х норм”: нормальної осмолярності крові, нормоглікемії, нормонатріємії, нормакаліємії

Початкові дози симпатоміметиків

- Допаміну – 2-3мкг/кг/хв.,
- Адреналіну – 0,04 – 0,06 мкг/кг/хв.,
- Норадреналіну – 0,08 – 0,1 мкг/кг/хв.
- Дози поступово підвищують до досягнення рівня ЦПТ вище 70 мм рт.ст.
- Збільшення доз припиняють у випадках виникнення побічних ускладнень – тахікардії > 150 скор./хв, гемодинамічно значимих порушень ритму

Ефективні дози симпатоміметиків

- Допаміну – $12 \pm 2,5$ мкг/кг/хв.,
- Адреналіну – $0,15 \pm 0,05$ мкг/кг/хв.,
- Норадреналіну – $0,3 \pm 0,1$ мкг/кг/хв.
- Всі симпатоміметики індукують поліурію, що необхідно враховувати під час проведення інфузійної терапії
- Дієвим заходом профілактики ішемії мозку у хворих в комі є рання ШВЛ

Лікування набряку мозку та внутрішньочерепної гіпертензії

- У випадках гострого підвищення ВЧТ застосовують манітол в дозах 30-50 г з інтервалом 3-6 год. або гіпертонічні розчини NaCl – 10% по 50-100 мл
- Підвищення концентрації натрію плазми на 1 ммоль/л збільшує градієнт $P_{осм}$ між кров'ю і мозковою тканиною в сторону плазми на 39 мм рт.ст.

Лікування набряку мозку та внутрішньочерепної гіпертензії

- У разі ВЧ гіпертензії більш ефективно повторне застосування невеликих доз манітолу – 0,25-0,5 г/кг струменево
- Для швидкого зниження ВЧТ можуть бути застосовані в/в анестетики: тіопентал натрію, пропофол, сібазон болюсно або у вигляді постійної інфузії

Лікування набряку мозку та внутрішньочерепної гіпертензії

- Кортикостероїди не рекомендовані для рутинного лікування набряку мозку (крім пухлинного походження)
- Фуросемід не рекомендований для рутинного лікування набряку мозку
- Гіпервентиляція не рекомендована для рутинного лікування набряку мозку

Лікування набряку мозку та внутрішньочерепної гіпертензії

- Показом до припинення осмодіуретичної терапії є підвищення конц. натрію плазми вище 160 ммоль/л
- В таких випадках для зниження ВЧТ використовують фуросемід – 0,5-1 мг/кг, трифас – 20-40 мг/добу, L-лізин есцинат – до 20 мл/добу

Попередження вторинної ішемії мозку

- Системні причини ВІМ: артеріальна гіпотензія, гіпоксія, анемія, гіпертермія, гіпер- і гіпокапнія, електролітні порушення, гіпер- і гіпоглікемія, порушення КЛС, черезмірна системна запальна реакція
- Внутрішньочерепні фактори ВІМ: ВЧ гіпертензія, набряк мозку, ангіоспазм, гідроцефалія, ВЧ інфекція, судоми

Фізіологія ЦНС

- Нормальна перфузія мозкової тканини у людей складає біля 50 мл на 100 г тканини / за хвилину.
- У разі зниження церебрального кровоплину до 20 мл/100 г/хв. – на ЕЕГ реєструється ізоелектрична лінія

Патофізіологія ЦНС

- У випадках зниження церебрального кровоплину до 10 мл/100 г/хв. і нижче через 5 хв. розвивається стійка аноксична деполяризація клітинної мембрани нейронів в результаті енергетичного голоду і нездатності підтримувати свій внутрішньокл. іонний гомеостаз (на це викор. 50% внутрішньокл. АТФ)

Патофізіологія ЦНС

- В цей період ушкоджені нейрони звільняють велику кількість пакетів збуджуючого нейромедіатора – **ГЛЮТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ**, яка активує NMDA-рецептори мембран сусідніх нейронів з запуском патологічного глутаматного каскаду, який призводить до загибелі нейронів

Схема загибелі нейронів виглядає наступним чином

- Активація NMDA-рецепторів призводить до надмірного надходження в нейрон іонізованого кальцію
- Надлишок Ca^{++} руйнує цитоскелет клітини і активує внутрішньокл. Фосфоліпазу A2
- Фосфоліпаза A2 руйнує фосфоліпіди клітинної мембрани нейрону
- Підвищується проникливість клітинної мембрани нейрону для іонів водню
- Закислюється внутрішньоклітинне середовище
- Активуються лізосомальні (протеоліт.) ферменти
- Відбувається аутоліз (самопереварювання) нейрону

Метаболічний захист мозку

- Таким чином, ключовим моментом метаболічного захисту мозку є якумога раніша блокада N-метил- D-аспартатних рецепторів глутаматного каскаду неуражених нейронів, з метою забезпечення виживання нейронів, так званої, “напівтіні”

Метаболічний захист мозку – блокада NMDA-рецепторів

- **Магній - блокатор NMDA-рецепторів і глутаматного збуджуючого каскаду**
- **Середня добова нейропротекторна доза – 65 ммоль Mg або 32 мл 25% р-ну MgSO₄**
- **1 мл 25% р-ну MgSO₄ містить 2 ммоль Mg або 4 мекв Mg**

Метаболічний захист мозку

Анестетики-нейропротектори

- **Тіопентал натрію**
- **Ізофлюран і його аналоги**
- **Пропофол**
- **Етомідат натрію**

Тіопентал натрію

- Раніше вважався “золотим стандартом” для церебральної протекції
- Блокує потенціал-залежні канали кальцію мембран нейронів
- Пригнічує кисневий метаболізм мозку
- Знижує перфузію мозкової тканини
- Знижує перекисне окислення ліпідів

Тіопентал натрію

- Зазвичай зарезервуюють для випадків рефрактерної внутрішньочерепної гіпертензії
- Навантажувальна доза – 5-10 мг/кг
- Потім у вигляді інфузії під контролем ЕЕГ
- Дає нейропротективний ефект навіть в субнаркоотичних дозах

Тіопентал натрію

- Необхідно враховувати наступні побічні ефекти –
 - **можливу депресію гемодинаміки** (у кожного четвертого хворого з ЧМТ спостерігається зниження АТ)
 - **неминуче подовження ШВЛ,**
 - **помірну нейропротекцію**

Ізофлюран

- **Тільки сповільнює, але не попереджує загибелі нейронів**
- **Збільшує тривалість терапевтичного вікна для можливого застосування інших нейропротективних препаратів**
- **Забезпечує нейропротективний ефект на протязі 4-х тижнів з моменту ішемії**
- **Володіє ефектом прекондиціонування**

Пропофол

- Діє подібно барбітуратам та ізофлюрану
- Викликає депресію ЕЕГ
- Знижує церебральний метаболізм зі зменшенням споживання кисню на **50%**

Етомідат натрію

- **Вважається ідеальним нейропротективним засобом**
- **Викликає депресію ЕЕГ**
- **На 50% знижує потребу в кисні**
- **Діє швидче барбітуратів**
- **Не викликає депресії міокарду і артеріальної гіпотензії**

Метаболічний захист мозку

Рівень глікемії

- **Гіперглікемія поглиблює пошкодження мозку**
- **Корекція гіперглікемії інсуліном зменшує ступінь мозкового пошкодження**
- **Гіпоглікемія 2,2 ммоль/л і нижче може викликати пошкодження мозку**
- **Оптимальні рівні – 5,5-10 ммоль/л**

Метаболічний захист мозку

P_aCO_2

- **Гіпокапнія зменшує церебральний кровоплин, кровонаповнення мозку, ВЧТ**
- **Гіпокапнія може збільшувати неврологічний дефіцит**
- **Гіпервентиляція повинна бути виключеною на ранніх стадіях ЧМТ та ішемічного інсульту**

Метаболічний захист мозку

Гіпотермія

- **Нормотермічний мозок пошкоджується через 5 хв. тотальної ішемії**
- **Охолоджений до 16 гр.С мозок проявляє стійкість до ішемії на протязі 30 хв.**
- **Протективний ефект гіпотермії більш виражений в тих випадках, коли після ішемії кровоплин відновлюється**

Метаболічний захист мозку

Гіпотермія

- **Помірна інтраопераційна гіпотермія (33-34 гр.С) дає позитивний ефект у випадках субарахноїдальних і внутрішньомозкових крововиливів за рахунок –**
 - **зниження ВЧТ,**
 - **зниження рівня збуджуючих амінокислот в ураженій ділянці,**
 - **посилення антиоксидантної активності,**
 - **зменшення продукції запальних медіаторів**

Метаболічний захист мозку

Гіпотермія

- **Запобігання підйому температури тіла здійснюється за допомогою антипіретиків і глюкокортикоїдів**
- **Можуть використовуватись електроохолоджувальні ковдри**

Поповнення енергетичних субстратів мозку

- Досягається призначенням препаратів, які містять кофактори біохімічних реакцій енергозабезпечення мозку: вітаміни В1, В6, В12, ніацин (всі препарати нікотинової кислоти), фолієва кислота
- Всі препарати янтарної і фумарової КИСЛОТИ

Регенерація нейронів і відновлення міжнерональних зв'язків

- До найбільш перспективних засобів відносяться: донатори холіну (гліатилін, цитиколін), нейротрофічні фактори (церебролізин, Гранулоцит КСФ)
- Вважають, що церебролізин сповільнює апоптоз нейронів - продовжує життя нейр.
- Оптимальна доза церебролізину - 50 мл/добу в/в

Прекондиціонування

- Методика прекондиціонування передбачає збільшення здатності нейронів і міокардіоцитів переносити ішемію за рахунок попередньої перебудови внутрішньоклітинного метаболізму – збільшується стійкість мозку і серця до ішемії/гіпоксії