Postępy Psychiatrii i Neurologii, 1993, 2, 157-166

Leczenie całkowitego globalnego niedokrwienia mózgowia

Treatment of acute global ischaemia of the brain

PRZEMYSŁAW JAŁOWIECKI, LECH SZCZECHOWSKI*,
ANNA DYACZYŃSKA-HERMAN

Z Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
** Z I Katedry i Kliniki Neurologii Śląskiej AM w Katowicach*

STRESZCZENIE: *Po ogólnych uwagach wstępnych przedstawiono obecne poglądy na skuteczność stosowania hiperwentylacji, hipotermii, podawania barbituranów, leków nootropowych i glikokortykoidów na przebieg zmian mózgowych w ostrym, zupełnym zatrzymaniu krążenia krwi. Omówiono następnie korzystne działanie leków przeciwobrzękowych i poprawiających krążenie krwi w mózgu oraz wątpliwą wartość terapeutyczną środków blokujących kanały wapniowe (red.).*

SUMMARY: *General opening reamarks are followed by a presentation of current views on the effects of hyperventilation, hypothermy, administration of barbiturates, nootropic drugs and glycocorticoides on the course of cerebral changes in the acute, complete arrest of cerebral blood circulation. Good results yielded by anti-oedematous medication and by drugs improving cerebral blood flow are discussed and doubtful clinical value of calcium channel blockers is pointed out.*

Słowa kluczowe: ostre globalne niedokrwienie mózgowia/leczenie
Key words: acute global cerebral ischaemia/treatment

Najważniejszym celem leczenia niedokrwienia i/lub niedotlenienia mózgowia pozostaje *natychmiastowa resuscytacja* z przywróceniem i utrzymaniem właściwego mózgowego przepływu krwi oraz odpowiedniej podaży tlenu i substratów odżywczych. Następnie terapia powinna uwzględniać monitorowanie umożliwiające natychmiastowe wykrycie i skorygowanie czynników mogących prowadzić do wtórnego uszkodzenia. Należą do nich, między innymi, zwiększenie metabolizmu mózgu (nadmierny dopływ bodźców aferentnych, aktywność drgawkowa, przegrzanie) hipotensja, ciężkie nadciśnienie tętnicze, hipoksemia, hiperkapnia, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, hiperglikemia, hipoproteinemia czy hiponatremia. Terapia winna być więc równocześnie nakierowana na usprawnienie czynności innych uszkodzonych narządów.

UTRZYMYWANIE HOMEOSTAZY WEWNĄTRZCZASZKOWEJ

Zgodnie ze stworzoną przez Negovskiego [38] koncepcją *choroby poresuscytacyjnej* oraz pracami na ten temat innych autorów [45] niewydolność pozaczaszkowych narządów, czy układów, wpływać może na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Przykładowo: posocznica, niewydolność nerek i inne ciężkie zaburzenia ogólnoustrojowe mogą oddziaływać i nakładać się na pierwotny uraz pogarszając niedokrwienie, obrzęk mózgu i deficyt neurologiczny. Badania doświadczalne oraz kliniczne [14, 44], wykazały, że monitorowanie całego szeregu parametrów i postępowanie zmierzające do *utrzymania prawidłowych warunków homeostazy zewnątrzczaszkowej* przyczyniają się do poprawy stanu ogólnego i zwiększają prawdopodobieństwo powrotu prawidłowej czynności oun po incydencie niedo-

krwienia i/lub niedotlenienia. Zdaniem Safara [43] należy dążyć, przy zastosowaniu ogólnie przyjętych metod terapeutycznych, do utrzymania normotensji lub niewielkiej hipertensji, normowolemii, umiarkowanej hiperwentylacji i hiperoksji, prawidłowego stężenia elektrolitów i molalności surowicy, normalnego pH krwi tętniczej, umiarkowanej hemodilucji, normoproteinemii, właściwej glikemii oraz normotermii z bezwzględnym unikaniem hipertermii. Niezwykle istotne jest kontrolowanie i zapobieganie incydentom pobudzenia, kaszlu, prężeń oraz drgawek. Ponadto ważne jest podawanie odpowiednich ilości płynów, substancji energetycznych, witamin oraz monitorowanie czynności nerek i wątroby. Duże znaczenie ma także utrzymywanie odpowiedniej pozycji górnej połowy ciała. Znaczenie utrzymania w określonych granicach większości elementów składających się na homeostazę zewnątrzczaszkową jest oczywiste. Jednak takie z nich jak umiarkowana hiperwentylacja, hemodilucja, normotensja, stężenie glukozy w surowicy krwi i temperatura ciała wymagają dodatkowego komentarza.

Zastosowanie *umiarkowanej hiperwentylacji* u chorych znajdujących się po resuscytacji w stanie śpiączki wywołuje kontrowersje, zwłaszcza w kontekście długości okresu jej stosowania. Obniżenie parcjalnego ciśnienia dwutlenku węgla we krwi tętniczej do wartości 25-35 mmHg wpływa na obniżenie wewnątrzczaszkowej objętości krwi, lepszą dystrybucję przepływu mózgowego (odwrócony zespół podkradania) oraz pomaga w normalizacji pH płynu mózgowo-rdzeniowego [24].

Z drugiej strony może powodować hipoperfuzję i niedokrwienie oraz zmniejszenie oddawania tlenu w tkankach w związku z przesunięciem w lewo krzywej dysocjacji hemoglobiny [59], co występuje jednak zwykle przy nadmiernym obniżeniu $PaCO_2$ [24]. Wielu badaczy [36, 42] wykazało, że korzystne efekty stosowania hiperwentylacji są ograniczone w czasie i zanikają, wg różnych danych, po upływie od 6 do 24 godzin. Dlatego też nie zaleca się stosowania tej metody dłużej niż przez okres 1 doby. Jednak Raichle i wsp. [42] wykazali i potwierdzają to niekiedy praktyczne obserwacje kliniczne, że nagłe przywrócenie wentylacji normokapnicznej może prowadzić do wzrostu przepływu mózgowego ponad wartość wyjściową i spowodować pogorszenie stanu neurologicznego. Zaznaczyć należy, iż prowadząc wentylację mechaniczną unikać trzeba podwyższania średniego ciśnienia w drogach oddechowych ponad konieczne minimum i stosować w razie konieczności jak najniższe wartości ciśnienia końcowo wydechowego (PEEP), gdyż czynniki te wpływają niekorzystnie na ciśnienie systemowe, śródczaszkowe i perfuzyjne [43].

W terapii niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego podnoszony jest problem konieczności *poprawienia mikrokrążenia* poprzez zastosowanie między innymi takich metod, jak zmniejszenie lepkości krwi, zwiększenie jej pojemności tlenowej, obniżenie zdolności agregacyjnej trombocytów, czy zwiększenie ciśnienia tętniczego. Na lepkość krwi wpływają: hematokryt, agregacja płytek i erytrocytów, odkształcalność (plastyczność) komórek oraz lepkość osocza. Zmniejszenie lepkości krwi można uzyskać poprzez podaż osocza, roztworów dekstranu niskocząsteczkowego czy innych preparatów [10]. W leczeniu stanów hipoperfuzji po niedokrwieniu globalnym zalecana jest hemodilucja normowolemiczna, która powoduje zmniejszenie oporów naczyniowych w krążeniu mózgowym, i co za tym idzie, zwiększenie mózgowego przepływu krwi [18, 58]. Największe kontrowersje w przypadku stosowania tej metody budzi kwestia podaży tlenu na poziomie komórkowym. Aczkolwiek w wielu pracach wykazano, że spadek ilości dostarczanego tlenu związany z obniżeniem zawartości hemoglobiny kompensowany jest proporcjonalnym zwiększeniem rzutu serca, to w badaniach u zwierząt wykazano, że hemodilucja może zaburzyć dostawę tlenu do neuronów oraz podwyższać stosunek zużycie/podaż O_2 [29, 53]. Uzyskane wyniki eksperymentów skłoniły ostatnio Safara [46] do stwierdzenia, że rutynowe kliniczne stosowanie w okresie

poresuscytacyjnym umiarkowanej hemodilucji nie wydaje się być w chwili obecnej uzasadnione. Problem ten wymaga niewątpliwie dalszych badań, tym bardziej, że utrzymywanie Ht na poziomie 30-35% w terapii niedokrwienia mózgu jest jednym z dość powszechnie stosowanych standardów. Nie należy również zapominać o fakcie, iż skojarzone stosowanie hemodilucji i hipokapnii prowadzi do obniżenia szybkości mózgowego zużycia tlenu [32]. Ponadto mózgowy współczynnik zużycia O_2 obniża się także na skutek stosowanych w terapii leków obniżających metabolizm. W ostatnich latach dyskutuje się także problem kojarzenia różnych technik hemodilucji z wywoływaniem nadciśnienia w tętnicach doprowadzających krew do mózgu. Ta doświadczalna metoda, z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, opiera się na założeniu, że stan mikrokrążenia mózgowego może ulec poprawie pod wpływem kontrolowanego nadciśnienia, gdyż przy upośledzeniu autoregulacji w obszarze niedokrwienia przepływ mózgowy może zwiększyć się proporcjonalnie do wzrostu ciśnienia. W badaniach doświadczalnych [38, 53] wykazano u zwierząt korzystny wpływ kontrolowanego nadciśnienia, połączonego z hemodilucją i heparynizacją na powrót funkcji neurologicznych po długotrwałym zatrzymaniu krążenia. Dearden [10] uważa, że kontrolowane nadciśnienie musiałoby być zastosowane we właściwym czasie, do optymalnej wysokości i u odpowiedniego chorego. Tak więc niezwykle trudno jest skonfrontować i odnieść wyniki tych badań do sytuacji klinicznych.

Zdecydowanie niekorzystny wpływ niedociśnienia tętniczego po niedokrwieniu mózgowia w następstwie nzk podkreślony jest w wielu publikacjach [9, 14, 44], natomiast do sprawy *nadciśnienia tętniczego*, jego roli i miejsca w leczeniu poresuscytacyjnych uszkodzeń oun podchodzić należy ostrożnie, pamiętając, że wyniki uzyskiwane w badaniach u zwierząt nie są jednoznaczne. Chociażby Hossman [23] stwierdził, że stosowanie nadciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane w stanach po zatrzymaniu czynności serca ze względu na możliwość wywoływania lub nasilania obrzęku mózgu.

Powszechnie przyjmuje się i zostało to wykazane tak w badaniach u zwierząt [37, 49] jak i u ludzi [27], że znacznie podwyższona *zawartość glukozy w surowicy* przed, w trakcie oraz po incydencie niedokrwienia mózgu nasila kwasicę mleczanową z wszystkimi tego następstwami, zwiększa zakres uszkodzeń w komórkach nerwowych i wpływa niekorzystnie na powrót prawidłowych funkcji neurologicznych. Przy tym w przypadku niedokrwienia niecałkowitego, które występuje np. w okresie prowadzenia czynności resuscytacyjnych, zjawiska te są bardziej nasilone [62]. Należy zaznaczyć, że dotychczas nie ustalono jednoznacznie, górnej dopuszczalnej granicy zawartości glukozy w surowicy, powyżej której wzrastałby stopień ryzyka prognostycznego. Wartości te wahają się od 150 - 300 mg/100 ml [14].

Wpływ temperatury ciała na rokowanie i powrót prawidłowych funkcji neurologicznych po nagłym zatrzymaniu krążenia badany był przede wszystkim w kontekście *hipotermii*, jako jednej z metod obniżających metabolizm mózgu. W pracach doświadczalnych wykazano, że hipotermia powoduje zwolnienie przemian metabolicznych w mózgowiu o 5-7% na każdy stopień obniżenia temperatury, co prowadzi do spadku zużycia tlenu, mózgowego przepływu krwi, ciśnienia śródczaszkowego, zmniejszenia obrzęku mózgu i wpływa korzystnie na powrót funkcji neurologicznych [54].

Równocześnie jest to metoda trudna technicznie i obarczona szeregiem powikłań, takich jak: kwasica, hiperkalemia, zaburzenia w układzie krzepnięcia oraz zaburzenia rytmu serca [14, 44]. Niekorzystny wpływ nawet umiarkowanej hipertermii na zakres uszkodzeń mózgu po niedokrwieniu potwierdzają badania u zwierząt [33] oraz u ludzi [57].

W tym miejscu stwierdzić należy, iż w założeniu utrzymywanie homeostazy zewnątrzczaszkowej stwarzać ma warunki dla optymalnego przebiegu procesów zdrowienia w obrębie mózgowia po incydencie jego uszkodzenia. Nie

jest to jednak prosta do zdefiniowania i zastosowania metoda terapeutyczna. Powodzenie działań podejmowanych w tym zakresie zależy bowiem od odpowiedniego monitorowania wielu parametrów klinicznych i laboratoryjnych; szybkiego i skutecznego reagowania na występujące zmiany; potencjalnych możliwości skorygowania zaburzeń występujących poza oun, wynikających z jednej strony z przebiegu choroby poresuscytacyjnej, a z drugiej z powikłań mogących zaistnieć w czasie prowadzonej terapii oraz potencjalnych możliwości skorygowania zaburzeń wynikających z przejściowego lub nieodwracalnego uszkodzenia struktur mózgu odpowiedzialnych za podstawowe funkcje życiowe i co za tym idzie wpływających na bardzo poważne odchylenia od przyjętych norm parametrów klinicznych i biochemicznych.

SWOISTE LECZENIE NIEDOKRWIENIA

Zdaniem Deardena [10], leczenie swoiste niedokrwienia mózgowia można podzielić na (1) ochronne, korzystnie zmieniające odpowiedź tkankową na dalsze uszkodzenie oraz (2) postępowanie ograniczające zaburzenia czynnościowe i zmiany strukturalne po przebytym urazie.

Występujący u chorych z ostrym uszkodzeniem mózgu *zespół hiperdynamiczny (hiperadrenergiczny)* [17] może być wynikiem czynnościowego rozłączenia pnia mózgu od półkul lub bezpośredniej stymulacji układu międzymózgowie-podwzgórze-pień jako wyniku między innymi niedokrwienia i/lub niedotlenienia, a także przyczyn pozaczaszkowych.

Celem *ograniczenia lub wyłączenia niekorzystnej impulsacji aferentnej*, związanej przede wszystkim z bodźcami wynikającymi ze stosowanej terapii (np. intubacja dotchawicza, wentylacja mechaniczna, odsysanie wydzieliny z górnych dróg oddechowych) [16], stanami pobudzenia, prężeniami czy drgawkami stosuje się leczniczo bądź zapobiegawczo cały szereg środków tłumiących ośrodkowy układ nerwowy, uzupełniając te działania o farmakologiczne blokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [43, 44]. W praktyce klinicznej stosowano i stosuje się w tym celu między innymi krótko działające barbiturany w dawkach anestetycznych [43, 44], benzodiazepiny [44], altezynę [11], etomidat [14], kwas gammahydroksymasłowy [55], propofol [14], lignokainę [4] czy fenytoinę [44].

Wraz z rozpoczęciem na początku lat siedemdziesiątych wielokierunkowych badań nad zasadami ochrony mózgu przed skutkami niedokrwienia i/lub niedotlenienia, pojawiła się koncepcja zastosowania w tym celu *barbituranów*. Opierała się ona na spostrzeżeniu, że głęboka anestezja barbituranowa powoduje spadek zużywania tlenu przez mózgowie, w podobny do tego, jaki osiąga się w umiarkowanej hipotermii [40]. Od tego czasu opublikowano znaczącą ilość wyników badań u zwierząt [6, 31] oraz u ludzi [21, 64] mających wykazać ewentualną przydatność przedłużonej terapii barbituranowej w leczeniu globalnego całkowitego niedokrwienia mózgu, jak również poznać mechanizmy ochronnego działania tych leków. Zdaniem większości badaczy [5, 9, 44], przesłankami zastosowania terapii barbituranowej u chorych po zatrzymaniu krążenia są przede wszystkim takie właściwości tych leków jak:

- zdolność do zmniejszania mózgowego zużycia tlenu, a więc metabolizmu o około 50%;
- powodowanie redystrybucji mózgowego przepływu krwi z obszarów o wysokiej perfuzji do rejonów o zmniejszonym przepływie poprzez zwiększanie oporu naczyniowego (zespół przeciwpodkradania);
- obniżanie podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego i poprawa ciśnienia perfuzyjnego;
- działanie stabilizujące błony lizosomalne i zmniejszające tworzenie wolnych kwasów tłuszczowych w czasie niedokrwienia;
- zdolność do "wychwytywania" wolnych rodników tlenowych i ograniczanie procesu peroksydacji lipidów błon komórkowych w przypadku zastosowania tiopentalu;

- ograniczanie niekontrolowanej autooksydacji enzymatycznej i autolizy komórkowej prowadzącej wtórnie do zniszczenia błony endotelialnej, agregacji trombocytów i zaburzeń w mikrokrążeniu;
- działanie przeciwdrgawkowe;
- właściwości anestetyczne ułatwiające prowadzenie wentylacji mechanicznej.

Pomimo początkowego entuzjazmu późniejsze badania nie potwierdziły jednoznacznie przydatności tej metody do leczenia w przypadku uszkodzenia mózgu po incydencie całkowitego globalnego niedokrwienia [19]. W wieloośrodkowych, kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych w latach 1979 - 1983 u 262 chorych znajdujących się po zatrzymaniu krążenia w stanie śpiączki, Abramson i wsp. [2] nie wykazali, by stosowanie tiopentalu wpływało znamiennie korzystnie na szanse przeżycia oraz stan neurologiczny chorych. Autorzy ci konkludują, że rutynowe stosowanie terapii barbituranowej po zatrzymaniu krążenia powinno być zaniechane.

Safar [44] uważa, że stosowanie barbituranów uzasadnione jest jedynie w wybranych przypadkach celem zapobiegania drgawkom, uzyskania odpowiedniej sedacji oraz dla zwalczania nadciśnienia śródczaszkowego.

Nie należy również zapominać, że stosowanie dużych dawek tych leków nieść może ze sobą określone działania narządowe poza oun i wpływać niekorzystnie na stan ogólny pacjenta. Jednak kontrowersje wokół stosowania terapii barbituranowej nie ustają. Wkrótce po opublikowaniu cytowanego wyżej raportu badaczy z Pittsburgha [2], Michenfelder [30], nie kwestionując uzyskanych przez nich wyników, postawił w swoim artykule znak zapytania co do wartości metodologicznej tych badań stwierdzając, że sprawa przydatności barbituranów pozostaje nadal otwarta.

Pierwsze doniesienia o klinicznym zastosowaniu *piracetamu* w zaburzeniach przytomności w następstwie urazu czaszkowo-mózgowego oraz po nagłym zatrzymaniu krążenia [12] pochodzą z lat siedemdziesiątych. Piracetam uważany jest za klasycznego przedstawiciela grupy leków nootropowych, do których zalicza się takie substancje, jak: pramiracetam, pirytynol i suloktydyl [61]. W wymienionych wyżej badaniach Delooz [12] skojarzył stosowanie tiopentalu w dawce 30 mg/kg/24 godz. z piracetamem (Nootropil) w ilości 30 g/24 godz. i porównał z klasycznym postępowaniem przeciwobrzękowym u chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia i skutecznej resuscytacji, u których występowały zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego.

Terapia tiopentalem i piracetamem umożliwiła szybszy powrót świadomości oraz zmniejszyła nasilenie ubytkowych objawów neurologicznych w porównaniu z grupą pacjentów leczonych w sposób standardowy.

Dotychczas poznany mechanizm działania piracetamu jest dość złożony, gdyż lek ten posiada aktywność neurochemiczną, metaboliczną oraz właściwości reologiczne [8]. Uważa się powszechnie, że środek ten zwiększa potencjał energetyczny komórki mózgowej podnosząc stężenie kinazy adenylowej, co prowadzi do zwiększenia poziomu ATP na innej drodze niż tlenowa przemiana powstałych w procesie glikolizy mleczanów i pirogronianów. Pod jego wpływem wzrasta wykorzystanie tlenu i glukozy przez neurocyty, wzmaga się obrót ATP i zwiększa zdolność do syntetyzowania RNA, fosfolipidów oraz protein niezbędnych do wytwarzania enzymów [28, 61].

W efekcie piracetam podany dostatecznie wcześnie może, dzięki poprawie procesów metabolicznych, osłaniać neurocyty przed następstwami niedotlenienia oraz toksycznego działania leków.

Właściwości reologiczne polegają na hamowaniu wzmożonej agregacji płytek oraz zdolności do zwiększania plastyczności erytrocytów [8]. Herrschaft [cyt. wg 28] wykazał, że piracetam wywiera pośredni wpływ na regionalny przepływ krwi w mózgu (rCBF) doprowadzając do jego wzrostu w obszarach niedokrwionych o 17%, w rejonach o prawidłowej perfuzji o 6% oraz spadku rCBF o 26% w miejscach, gdzie występuje raktywne przekrwienie. Negovsky [38] donosił o możliwości

wywoływania przez piracetam drgawek u chorych z encefalopatiami poresuscytacyjnymi, jednak inni autorzy nie wspominają o możliwości występowania tego powikłania [8, 12, 28, 61]. Coper [8] uważa, że jedynymi objawami ubocznymi, jakie lek ten może wywoływać, są zaburzenia snu oraz pobudzenie psychoruchowe.

Rozważając działanie na ośrodkowy układ nerwowy barbituranów i leków nootropowych można stwierdzić, że tiopental i piracetam na drodze dwóch różnych mechanizmów umożliwiają, przynajmniej teoretycznie, szybsze przywrócenie równowagi energetycznej mózgu.

Stosowanie *glikortykosteroidów* w przypadkach obrzęku mózgu związanego z całkowitym globalnym niedokrwieniem mózgowia jest sprawą kontrowersyjną. Bass [5] uważa, że ich podawanie oparte jest na założeniu, iż mogą one ewentualnie wpływać na zmniejszenie obrzęku, a z ich podażą nie wiąże się żadne większe bezpośrednie ryzyko terapeutyczne. Sugerowano, że mechanizm działania hormonów kory nadnerczy polega na stabilizowaniu błon komórkowych, lizosomalnych, unieczynnianiu wolnych rodników tlenowych oraz zmniejszaniu wydzielania płynu mózgowordzeniowego [60]. Braughler i Hall [7] wykazali, że wysokie dawki metylprednisolonu mogą bezpośrednio hamować proces peroksydacji lipidów w błonach synaptycznych.

Wiadomo, że obrzęk mózgu po incydencie nagłego zatrzymania krążenia ma inny charakter niż w przypadku guzów mózgu, gdy jest on pierwotnie naczyniopochodny i gdzie korzystna rola glikortykosteroidów została udowodniona [41]. Mimo, iż hormony kory nadnerczy są nadal często stosowane w praktyce klinicznej u chorych po całkowitym globalnym niedokrwieniu mózgu w następstwie zatrzymania czynności serca, wielu autorów [9, 18] uważa, że nie jest to uzasadnione, a uszkodzenie neuronów jest w tych warunkach poważniejszym problemem niż obrzęk mózgu.

Środki osmotycznie czynne (mannitol) i diuretyki pętlowe (furosemid) mają istotne znaczenie w terapii chorych z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (ICP). Mechanizm działania mannitolu polega na zwiększaniu ciśnienia osmotycznego krwi, co powoduje przenikanie wody z mózgowia do naczyń krwionośnych bez zaburzania przepływu przez naczynia mózgowe [15]. W ten sposób zawartość wody w mózgu zmniejsza się z 80 do ok. 75%. Sugerowano także, że środek ten wpływać może na tkanki mózgu poprzez autoregulację naczyniową związaną ze zmianami lepkości krwi [35].

Klatzo [26] wykazał, że mannitol jest nieskuteczny u chorych ze zniesioną autoregulacją naczyń mózgowych, a jego powtarzane stosowanie jest przeciwwskazane, gdy nastąpiło przerwanie bariery krew-mózg. W związku z tym w leczeniu naczyniopochodnego obrzęku mózgu bardziej wskazany wydaje się być furosemid. Dość powszechnie przyjmuje się obecnie, że stosowanie leków moczopędnych i środków osmotycznie czynnych powinno być ostrożne, gdyż w obrzęku mózgu występującym po niedokrwieniu są one mało skuteczne, a odwadnianie struktur o niezaburzonej perfuzji jest niecelowe [18].

Arai i wsp. [3] badali u psów wpływ podaży 25% roztworu mannitolu na przepływ mózgowy po czasowym całkowitym niedokrwieniu. Nie stwierdzili, by środek ten wpływał korzystnie na poniedokrwienną hipoperfuzję mózgową, a jego podaż przyspieszała powrót funkcji neurologicznych. Safar [43] uważa, że najkorzystniej byłoby stosować mannitol pod kontrolą ICP. Jednak monitorowanie ciśnienia śródczaszkowego jest metodą rzadko stosowaną u chorych po niedokrwieniu oun w następstwie nagłego zatrzymania krążenia. Sugeruje on by lek ten stosować fakultatywnie bezpośrednio po przywróceniu spontanicznej, wydolnej hemodynamicznie akcji serca i powtarzać jedynie w przypadkach pogarszania się stanu neurologicznego. Należy również zaznaczyć, że stosowanie leków odwadniających, które prowadzi do ujemnego bilansu płynowego w ustroju i powoduje wzrost lepkości krwi oraz zaburzenia wodno-elektrolitowe, może

przyczyniać się do rozszerzania wtórnych zmian niedokrwiennych.

W 1981 roku Siesjo [48] jako pierwszy zwrócił uwagę na możliwe potencjalnie korzystne działanie w resuscytacji mózgowej *leków blokujących kanały wapniowe*. Od tego czasu opublikowano szereg wyników badań doświadczalnych u zwierząt [13, 51], które przyczyniły się do poznania ich mechanizmów działania oraz potwierdziły pozytywny wpływ stosowania tych leków w niedokrwieniu mózgowia. Przesłanki stosowania leków blokujących kanały wapniowe u chorych po zatrzymaniu krążenia zawarte są w wielu publikacjach [49, 62, 63]. Sugeruje się ich zdolność do: korzystnego oddziaływania na mikrokrążenie poprzez zmniejszanie poniedokrwiennego skurczu naczyń; zmniejszania napływu wapnia do komórek i przeciwdziałania w ten sposób peroksydacji lipidów oraz kaskadzie zdarzeń patofizjologicznych prowadzących do śmierci komórki; jak również dalszego usprawniania mikrokrążenia przez hamowanie wytwarzania prostaglandyn, tromboksanów i leukotrienów. Zdaniem Symona [56] leki te mogą mieć również potencjalnie niekorzystne działania na mózgowy przepływ krwi i homeostazę jonową. Nimodipina bowiem powodować może upośledzenie autoregulacji mózgowej przy niskim systemowym ciśnieniu tętniczym, które sama jest w stanie obniżać. Ponadto może zmniejszać reaktywność naczyń tętniczych na dwutlenek węgla oraz powodować zwiększenie wartości granicznych mózgowego przepływu krwi, przy których pojawia się obrzęk cytotoksyczny i występują zaburzenia homeostazy jonowej. Autor ten uważa, że korzystny wpływ tych leków wynika raczej z działania na śródbłonek naczyń mózgowych, agregację płytek czy lepkość krwi, niż z hamowania napływu wapnia do neuronów. Przeprowadzone w ostatnich latach kontrolowane badania kliniczne [1] nie wykazały, wbrew wcześniejszym oczekiwaniom, korzystnego wpływu leków blokujących kanały wapniowe na poprawę stanu neurologicznego i szansę przeżycia u chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia. Safar [46] twierdzi, że obecnie nie jest wskazane rutynowe stosowanie tych leków u chorych po zatrzymaniu czynności serca, tym bardziej, że mają one potencjalne działanie arytmogenne i mogą wywoływać trudne do opanowania niedociśnienie tętnicze.

Mimo zachęcających wyników badań doświadczalnych z zastosowaniem *inhibitorów cyklooksygenazy* (aspiryna, indometacyna, kwas eikosapeptaenowy, fenoaminy, fenylpropioniany) *oraz prostacykliny*, przy jednoczesnym braku dokładnych badań u ludzi nie można mówić o wiarygodnych dowodach skuteczności środków modulujących metabolizm kwasu arachidonowego w leczeniu niedokrwienia globalnego lub ogniskowego [10].

Przebadane w warunkach niedokrwienia doświadczalnego *związki o właściwościach "wymiatających" wolne rodniki tlenowe* (DMSO, mannitol, tiopental, perfenazyna, nizofenon, witamina C, witamina E, chloropromazyna, allopurionol) posiadają zdolność zmniejszania uszkodzenia na poziomie komórkowym. Jednak ich stosowanie w tym celu u ludzi wydaje się być przedwczesne [10, 47]. Donoszono także o korzystnym wpływie takich środków jak: nalokson, leki poprawiające przepływ krwi przez naczynia mózgowe (bencyklan, nicergolina, winkamina, winpocetyna, naftydrofuryl), lignokaina, fenytoina, heparyna i streptokinaza oraz substancje chelatujące żelazo (deferoksamina) [10, 15, 44, 50].

W związku z wykryciem zarówno swoistych (D-AP 5) jak i nieswoistych (MK 801, fenocyklidyna, ketamina, dekstrometorfan) *antagonistów receptorów NMDA* oraz doniesieniami [10, 22] o ich korzystnym wpływie w ogniskowym niedokrwieniu mózgu u zwierząt, rozważana jest możliwość klinicznego zastosowania tych substancji w terapii globalnego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego. Jednak w przeprowadzonych niedawno badaniach u psów Sterz i wsp. [52] nie wykazali jednoznacznie pozytywnego działania substancji MK 801 po długotrwałym zatrzymaniu krążenia. W chwili obecnej zarówno stosunkowo duża toksyczność niektórych z wymienio-

nych środków, jak i wyniki dotychczasowych badań nie usprawiedliwiają ich stosowania jako leków ochraniających komórki nerwowe po globalnym całkowitym niedokrwieniu mózgowia u ludzi.

Interesujących danych dostarczyły badania Nowaka i wsp. [39] oraz Kassa i Cottrella [25] nad wpływem *jonów magnezu* na niedokrwioną tkankę mózgową. Z prac tych wynika, że kanały jonowe dla przepływu wapnia mogą być blokowane przez magnez w stężeniach terapeutycznych a hamowanie w ten sposób napływu jonów Ca^{++} do neuronów może chronić komórki przed nieodwracalnym uszkodzeniem.

Innymi słowy wydaje się, że nadal *nie dysponujemy metodami terapeutycznymi mogącymi w sposób bezpośredni i jednoznacznie korzystny wpływać ochronnie bądź leczniczo na uszkodzone tkanki mózgowia*. Możemy jedynie poprzez postępowanie objawowe, ingerując w niektóre mechanizmy homeostatyczne próbować stwarzać optymalne warunki dla procesów samonaprawczych w ośrodkowym układzie nerwowym.

W piśmiennictwie opisywane są rozmaite objawy ubytkowe po globalnym całkowitym niedokrwieniu mózgowia. Różni autorzy [5, 20] wymieniają najczęściej takie stany kliniczne, jak: izolowana śmierć mózgu, przetrwały stan wegetatywny, zespół piramidowy, zespół móżdżkowy, padaczka, mioklonie (*post-anoxic action myoclonus*), ślepota korowa, zespół parkinsonowski, zespół amnestyczny, zaburzenia wyższych czynności oun (afazja, apraksja, agnozja), deficyt intelektualny oraz inne. Zaznaczyć należy, że często są to zaburzenia o charakterze mieszanym.

Nie wszystkie z tych objawów i zespołów neurologicznych manifestują się w bezpośrednim okresie po zatrzymaniu krążenia. Czasem ujawniają się one dopiero po upływie kilku tygodni czy miesięcy od wystąpienia niedokrwienia mózgowia. Pomijając fakt selektywnej wrażliwości niektórych grup neuronów, czy obszarów mózgu na niedokrwienie i/lub niedotlenienie, do tej pory nie udało się w sposób zadowalający wyjaśnić, w jaki sposób dochodzić może do opóźnionego uszkodzenia lub śmierci komórek nerwowych. Częściowej odpowiedzi na to pytanie dostarczyły być może prowadzone w ostatnich latach badania Mossakowskiego i wsp. [34, 65]. Stwierdzili oni w badaniach patomorfologicznych mózgów zwierząt, które przeżyły okres 6 miesięcy po wywołanej doświadczalnie 15-minutowej śmierci klinicznej, iż obok zmian, które można traktować jako bezpośrednie następstwo epizodu niedokrwiennego, mimo ich ujawnienia się ze zróżnicowaną latencją czasową, występują nieprawidłowości tkankowe świadczące o aktywnie postępującym procesie zwyrodnieniowym. Uzyskane wyniki wskazują, że *encefalopatia poreanimacyjna* ma charakter procesu w którym na uszkodzenia związane z incydentem niedokrwiennym nakładają się zmiany wtórne, rozwijające się na podłożu zaburzeń zapoczątkowanych przez incydent pierwotny. Okazało się, że w surowicy zwierząt, które przeżyły 10 lub 15-minutową doświadczalną śmierć kliniczną, pojawiają się przeciwciała dające dodatni odczyn immunologiczny z elementami strukturalnymi tkanki nerwowej. Pojawiły się one od 7 dnia po niedokrwieniu, a ich miano w szczególności przeciwciał antyneuronalnych narastało do 6 miesięcy. Zjawiska te wymagają dalszych badań, ale gdyby znalazły potwierdzenie u ludzi mogłyby mieć szereg implikacji terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Abramson N.S. and the Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group: A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose surviors of cardiac arrest. N. Engl. J. Med., 1991, 324, 1225-1231.
2. Abramson N.S., Safar P., Detre K.M. and Brain Resuscitation Clinical Trial I study Group: Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 397-403.
3. Arai T., Tsukahara I., Nitta K., Watanabe T.: Effects of mannitol on cerebral ischemia in dogs. Crit. Care Med., 1986, 14, 634-637.
4. Artu F., Jourdan C. et al.: Protection cerebrale par perfusion continue de lidocaine. In: Les Comas. Expansion Scientifique Francaise, Paris 1986, pp. 75-79.

5. Bass E.: Cardiopulmonary arrest. Pathophysiology and neurologic complications. Ann. Intern. Med., 1985, 103, 920-927.
6. Bleyaert A.L., Nemoto E.M. et al.: Thiopental amelioration of brain damage after global ischemia in monkeys. Anesthesiology, 1878, 49, 390-398.
7. Braughler J.M., Hall E.D.: Current application of "high dose" steroid therapy for CNS injury: a pharmacological perspective. J. Neurosurg., 1985, 62, 806-810.
8. Coper H.: Psychostimulants, analeptics, nootropics. Essentialia, 1988, 17, 1-9.
9. Dearden N.M.: Ischaemic brain. Lancet, 1985, 2, 255-259.
10. Dearden N.M.: Leczenie poniedokrwiennych zmian mózgowia. Curr. Anaesth. and Crit. Care (Polish edition), 1992, 1, 108-120.
11. Dearden N.M., McDowall D.G.: Comparison of etomidate and althesin in the reduction of increased intracranial pressure after head injury. br J. Anaesth., 1985, 57, 361-365.
12. Delooz H.: Therapeutic protocols in emergency medicine with regard to cerebral resuscitation. In: International Symposium on Nootropic Drugs, Rio de Janeiro, Oct. 25-26, 1979, pp. 143-152.
13. Deshpande J.K., Wieloch T.: Flunarizine, a calcium entry blocker, ameliorates ischemic brain damage in the rat. Anesthesiology, 1986, 64, 215-224.
14. Drummond J.C.: Cerebral ischemia: state of the art management. In: 1992 Review Course Lectures presented at the IARS 66th Congress, San Francisco, March 13-17, 1992, pp. 120-128.
15. Dyaczyńska-Herman A., Herman Z.S.: Farmakoterapia w chirurgii anestezjologii i intensywnej terapii. PZWL, Warszawa 1991, 108-115.
16. Ersson U., Carlson H. et al.: Observation on intracranial dynamics during respiratory physiotherapy in unconscious neurosurgical patients. Acta Anaesthesiol. Scand., 1990, 34, 99-103.
17. Farina M.L., Bonati M. et al.: Clinical pharmacological and therapeutic considerations in general intensive care: A review. Drugs, 1987, 34, 662-694.
18. Gilston A.: Complete cerebral recovery after prolonged circulatory arrest. A report of two cases. Int. Care Med., 1979, 5, 193-198.
19. Gisvold S.E., Safar P. et al.: Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtailed monkeys. Anesthesiology, 1984, 60, 88-96.
20. Goulon M., Hauw J.J. et al.: Encephalopathie anoxique apres inefficacite cardiocirculatoire. In: Les Comas. Expansion Scientifique Francaise, Paris 1986, pp. 37-64.
21. Gueugniaud P.Y., Petit P.: Barbiturate therapy of prolonged circulatory arrest. Crit. Care Med., 1986, 14, 259-260.
22. Hoffman W.E., Pellegrino D.A., Albrecht R.F.: Ketamine, an NMDA antagonist, improves outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. Anesthesiology, 1991, 75, A605 (abstract).
23. Hossmann K.A.: Treatment of experimental cerebral ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metabol., 1982, 2, 275-297.
24. Jones P.W.: Hyperventilation in the management of cerebral oedema. Int. Care Med., 1981, 7, 205-207.
25. Kass I., Cottrell J.E: The effect of nimodipine and magnesium on anoxic brain tissue. Anesthesiology, 1986, 65, A310 (abstract).
26. Klatzo I.: Brain oedema following brain ischaemia and the influence of therapy. Br. J. Anaesth., 1985, 57, 18-22.
27. Lanier W.L.: Glucose management during cardiopulmonary bypass: cardiovascular and neurologic complications. Anesth. Analg., 1991, 72, 423-427.
28. Lefevre P.: Piracetam: modes of activity. Essentialia, 1986, 15, 17-25.
29. Lubarsky D.A., Griebel J.A., Camporesi E.M., Piantadosi C.A.: Comparison of systemic oxygen delivery and uptake with NIR spectroscopy of brain during normovolemic hemodilution in the rabbit. Resuscitation, 1992, 23, 45-57.
30. Michenfelder J.D.: A valid demonstration of barbiturate - induced brain protection in man - at last. Anesthesiology, 1986, 64, 140-142.
31. Michenfelder J.D., Theye R.A.: Cerebral protection by thiopental during hypoxia. Anesthesiology, 1973, 39, 510-517.
32. Michenfelder J.D., Theye R.A.: The effects of profound hypothermia and dilutional anemia on canine cerebral metabolism and blood flow. Anesthesiology, 1969, 31, 449-457.
33. Minamisawa H., Smith M., Siesjo B.K.: The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10 and 15 minutes of ferebrain ischemia. Ann. Neurol., 1990, 28, 26-33.
34. Mossakowski M.J., Krajewski S.: Antineural antibodies in blood sera of rats subjected to global cerebral ischemia. Neuropat. Pol., 1988, 26, 163-173.
35. Muizelaar J.P., Lutz III H.A., Becker D.P.: Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severe head - injuried patients. J. Neurosurg., 1984, 61, 700-706.
36. Muizelaar J.P., Van der Peel H.G.: Cerebral vasoconstriction is not maintained with prolonged hyperventilation. In: Hoff J.T., Betz A.L. (ed.): Intracranial Pressure VII. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1989, pp. 899-903.
37. Nakakimura K., Fleischer J.E. et al.: Glucose administration before cardiac arrest worsens neurologic outcome in cats. Anethesiology, 1990, 72, 1005-1011.
38. Negovsky V.A.: Essays on Reanimatology. Mir Publishers, Moscow 1989, pp. 133-222.
39. Nowak L., Bregestovski P. et al.: Magnesium gates glutamate - activated channels in mouse central neurones. Nature, 1984, 307, 462-465.
40. Orzechowski Z., Wroński M., Jerzykowski M.: Barbituranowa ochrona mózgu. Anest. Inten. Ter., 1984, 16, 73-77.
41. Piotrowski A.: Czy koniec ery steroidów? Anest. Inten. Ter., 19992, 24, 45-49.
42. Raichle M.E., Posner J.B., Plum F.: Cerebral blood flow during and after hyperventilation. Arch. Neurol., 1970, 23, 394-403.

43. Safar P.: Cardiopulmanary cerebral resuscitation. Asmund S. Laerdal, Stavanger, Norway 1981, pp. 137-160.
44. Safar P.: Cerebral resuscitation after cardiac arrest: a review. Circulation, 1986, 74 (suppl. IV), 138-153.
45. Safar P.: Effects of the postresuscitation syndrome on cerebral recovery from cardiac arrest. Crit. Care Med., 1985, 13, 932-935.
46. Safar P.: Mitigating cerebral damage after cardiac arrest. In: Kamiński B., Rawicz M. (ed.): Proceedings of the 8thEuropean Congress of Anaesthesiology, Warsaw, Poland, Sept. 1990, pp. 914-920.
47. Sefrin P., Reinhart H.: Zerebrale Reanimation. Intensivbehandlung, 1986, 11, 1-8.
48. Siesjo B.K.: Cell damage in the brain: a speculative synthesis. J. Cereb. Blood Flow Metabol., 1981, 1, 155-185.
49. Siesjo B.K.: Cerebral circulation and metabolism. J. Neurosurg., 1984, 60, 883-908.
50. Staniaszek A.: Reanimacja mózgu - aktualny stan wiedzy. Pol. Tyg. Lek., 1984, 39, 69-73.
51. Steen P.A., Gisvold S.E. et al.: Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates. Anesthesiology, 1985, 62, 406-414.
52. Sterz F., Leonov Y. et el.: Effect of excitatory amino acid receptor blocker MK 801 on overall, neurologic and morphologic outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. Anesthesiology, 1989, 71, 907-918.
53. Sterz F., Safar P. et al.: Cerebral multifocal hypoperfusion after cardiac arrest in dogs, mitigated by hypertension andhemodilution. Ann. Emerg. Med., 1989, 18, 468 (abstract).
54. Sterz F., Safar P. et al.: Mild hypothermic cardiopulonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. Crit. Care Med., 1991, 19, 379-389.
55. Strong A.J., Howd A., Hunt J.M.: Reduction of raised intracranial pressure by gammahydroxybutyric acid following severe head injury. Br. J. Surg., 1983, 70, 303 (abstract).
56. Symon L.: Flow thresholds in brain ischemia and the effects of drugs. Br. J. Anaesth., 1985, 57, 34-43.
57. Takino M., Ukada Y.: Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. Intensive Care Med., 1991, 17, 419-420.
58. Thomas D.T., Marshall J. et el.: Effect of haematocrit on cerebral blood-flow in man. Lancet, 1977, 2, 941-943.
59. Van Aken H., Van Hemelrijckk J.: Anesthetic management in the patient with head injury. In: 1992 Review Course Lectures presented at the IARS 66th Congres, San Francisco, March 13-17, 1992, pp. 55-61.
60. Weiss M.H., Nulsen F.E.: The effects of glucocorticoids on CSF flow in dogs. J. Neurosurg., 1970, 32, 452-458.
61. Welbel L., Pużyński S., Kostowski W.: Inne leki o działaniu psychotropowym stosowane w lecznictwie psychiatrycznym. W: Kostowski W., Pużyński S. (red.): Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna. PZWL, Warszawa 1986, 404-420.
62. White B.C., Wiegenstein J.G., Winegar C.D.: Brain ischemic anoxia: mechanism of injury. JAMA, 1984, 251, 1586-1590.
63. White B.C.,, Winegar C.D. et al.: Possible role of calcium entry blockers in cerebral resuscitation: A review of the literature and synthesis for future studies. Crit. Care Med., 1983, 11, 202-207.
64. Woodcock J., Ropper A.H., Kennedy S.K.: High dose barbiturates in non-traumatic brain swelling: ICP reduction and effecct on outcome. Stroke, 1982, 13, 785-787.
65. Zelman I.B., Mossakowski M.J.: Remote pathological brain changes in rats following experimentally induced clinical death. Neuropat. Pol., 1988, 26, 151-161.

Adres: Dr Przemysław Jałowiecki, Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Śląskiej AM, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice-Ligota