

## Χορήγηση ορών στην οξεία φάση του ΑΕΕ

Νατσής Κωνσταντίνος, Γέρκου Αντώνιος

Νευρολογική Κλινική, ΓΝ Σερρών

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Νατσής Κωνσταντίνος

Επικουρικός Νευρολόγος, Επιμελητής Β', Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Σερρών

email: theanopen@gmail.com



Νατσής Κωνσταντίνος

### Περίληψη

**Εισαγωγή:** Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου αλλά και μόνιμης αναπηρίας στις χώρες του λεγόμενου δυτικού κόσμου. Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση με τη δυνατότητα της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης αλλά και της μηχανικής θρομβεκτομής τα τελευταία χρόνια είναι απαραίτητη ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της μείωσης της προκαλούμενης αναπηρίας σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ. Η δημιουργία ολοκληρωμένων μονάδων αντιμετώπισης ασθενών με ΑΕΕ παρέχει ένα ασφαλές περιβάλλον μέσα στο οποίο θα πρέπει να ελέγχονται και να ρυθμίζονται όλοι οι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην καλύτερη αποκατάσταση των ασθενών αυτών. Μέσα σε όλους αυτούς τους παράγοντες δεν θα πρέπει να παραβλέπουμε τη χρησιμότητα της σωστής χορήγησης ορών και ενδοφλεβίων διαλυμάτων. Το παρόν κείμενο αποτελεί μια μικρή ανασκόπηση σχετικά με τις βασικές αρχές αιμοδυναμικής ρεολογίας του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΑΕΕ και πως να χρησιμοποιήσουμε αυτές τις αρχές στην καθημερινή πράξη για τη σωστή χορήγηση ορών στην οξεία φάση του ΑΕΕ.

### Summary

**Introduction:** Stroke is one of the most common causes of death and permanent disability worldwide. Early therapeutic intervention using intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy is a major contributing factor for the reduction of disability in patients with ischemic stroke. Modern stroke units are a safe environment for the hospitalization of these patients providing close monitoring of their neurological status and other hemodynamic and metabolic parameters. Among these parameters administration of intravenous fluids and electrolytes should not be overlooked. Herein we present a review of the basic principles of hemodynamic rheology of the brain in stroke patients and how to use these principles in our daily practice for proper fluid administration in the acute phase of stroke.

### Παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής ισχαιμίας

Η κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο προκαλείται η ισχαιμία στο εγκεφαλικό επεισόδιο είναι κριτικής σημασίας ώστε να μπορέσουμε να αντιληφθούμε τη σπουδαιότητα και την αναγκαιότητα της χορήγησης ορών ή άλλων διαλυμάτων στην οξεία φάση ενός ΑΕΕ, ανάλογα πάντα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Κεφαλαϊδούς σημασίας στην παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής ισχαιμίας είναι η έννοια της εγκεφαλικής αιματικής ροής (cerebral blood flow – CBF), που ορίζεται ως η ποσότητα αίματος που αρδεύει 100gr εγκεφαλικού ιστού ανά λεπτό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε έναν εγκέφαλο που αιματώνεται επαρκώς, η μέση εγκεφαλική αιματική ροή συνδέεται άμεσα με τις ενεργειακές ανάγκες του εγκεφαλικού ιστού και ισούται με 50mL/100gr/min. Επειδή βέβαια οι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου έχουν διαφορετικές ενεργειακές απαιτήσεις, είναι γνωστό ότι η CBF στον εγκεφαλικό φλοιό είναι υψηλότερη (περίπου 70-80mL/100gr/min) ενώ η τιμή της στην εν τω βάθει λευκή ουσία χαμηλότερη. Η τιμή της CBF τείνει να μένει σταθερή, ακόμα και αν συμβαίνουν μεγάλες και απότομες αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης, μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης (εικόνα 1). Η διατάραξη της ακαιρετότητας του συστήματος αυτορρύθμισης και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου, ανεξαρτήτως της πάσχουσας περιοχής, είναι συνήθως μια από τις πρώτες καταστροφικές συνέπειες της ισχαιμίας<sup>1</sup>. Σε καταστάσεις οξείας ισχαιμίας του εγκεφάλου έχουμε φυσικά ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και ανάλογα με το βαθμό ελάττωσης της εμφανίζονται ανάλογα σημεία εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Έτσι ελάττωση της CBF σε επίπεδα από 12 έως 25mL/100gr/min αντιστοιχεί στη λεγόμενη ζώνη penumbra, η οποία χαρακτηρίζεται από ήπια διαταραγμένη κατάσταση μεταβολισμού και νευροδιαβίβασης αλλά διατηρεί φυσιολογική αυτορρύθμιση και λειτουργία της αντλίας K-Na, με αποτέλεσμα να αποτελεί μια δυνητικά διασώσιμη περιοχή. Μέχρι αυτό το σημείο η κατάσταση μπορεί να είναι αναστρέψιμη αρκεί να ρυθμιστούν κατάλληλα ορισμένοι βασικοί παράγοντες όπως η μείωση της γλοιότητας και η επανάρδευση του αγγείου. Αντιθέτως, ακόμα μεγαλύτερη ελάττωση της CBF σε επίπεδα κάτω από 10mL/100gr/min οδηγεί σε επιπέδωση του ΗΕΓ, μη αναστρέψιμη διαταραχή της αντλίας K-Na, απώλεια της νευροδιαβίβασης, κυτταροτοξικό οίδημα και κυτταρικό θάνατο.

Για να μπορέσουμε να δούμε ποιοι παράγοντες είναι αυτοί που μπορεί να επηρεάσουν την CBF μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την εξίσωση Hagen-Poiseuille με την οποία καθορίζεται η ροή των νευτώνιων υγρών. Επειδή όμως το αίμα λόγω των έμμορφων συστατικών του αποτελεί μη-νευτώνιο υγρό η εξίσωση αυτή χρησιμοποιείται καταχρηστικά και κατά προσέγγιση. Σύμφωνα λοιπόν με την εξίσωση αυτή:

$$\text{Ροή (CBF)} = \frac{\text{CCP} \pi r^4}{8 L \eta}$$

Όπου CCP η εγκεφαλική πίεση διαχύσεως, r η ακτίνα του αγγείου, L το μήκος του αγγείου και η η γλοιότητα του υγρού (αίματος). Ως εγκεφαλική πίεση διαχύσεως (CCP) ορίζεται η διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης με τη μέση ενδοκράνια πίεση, και μπορεί να αυξηθεί (και κατ' επέκταση να αυξηθεί και την CBF) αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή παροχή ή τις περιφερικές αντιστάσεις. Επιπλέον καταστάσεις όπως η αγγειοσύσπαση (υπεροξία, υποκαπνία, υπερτασική αιχμή) ή αγγειοδιαστολή (οξέωση, υποξία, υπερκαπνία, αναιμία, υπόταση) μπορούν να επηρεάσουν την ακτίνα του αγγείου (r) και συνεπώς να μεταβάλλουν με τη σειρά τους τη CBF. Ένας επιπλέον παράγοντας που μπορεί δραστικά να επηρεάσει την CBF είναι η γλοιότητα του αίματος (η) η οποία βρίσκεται στον παρονομαστή του κλάσματος οπότε μείωσή της μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της CBF. Από όλα τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε πως μια πλειάδα αιμοδυναμικών παραμέτρων (αρτηριακή πίεση, γλοιότητα, αιματοκρίτης, περιφερικές αντιστάσεις), οι οποίες μπορούν να ρυθμιστούν με τη χορήγηση ορών ή άλλων διαλυμάτων, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση επαρκούς εγκεφαλικής αιματικής ροής, σε ασθενείς με ΑΕΕ.

### Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Όσον αφορά τις ενδοεγκεφαλικές και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες τα δεδομένα είναι σαφώς λιγότερα, αλλά είναι σαφές ότι και σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται δυσλειτουργία του μηχανισμού της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης<sup>2</sup>. Επιπλέον το έντονο κυτταροτοξικό οίδημα που μπορεί να συνοδεύει τις καταστάσεις αυτές, διαταράσσει τις ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας ισορροπίες και αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα που θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

### Ο ρόλος του όγκου

Η κατάσταση όγκου του ασθενούς με οξύ ΑΕΕ είναι η πλέον σημαντική τροποποιήσιμη παράμετρος μέσω της χορήγησης (ή μη) υγρών. Η υποογκαιμία οδηγεί σε αιμοσυμπύκνωση, αύξηση της γλοιότητας του αίματος (συνεπώς μείωση της CBF), μείωση της αρτηριακής πίεσης (άρα μείωση της CCP και επομένως περαιτέρω μείωση της CBF) και συνεπώς σε επιπλέον επιδείνωση της ισχαιμίας στην πάσχουσα περιοχή του εγκεφάλου. Έχει βρεθεί ότι οι υποογκαιμικοί και αφυδατωμένοι ασθενείς με ΑΕΕ έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θνητότητας ή αναπηρίας<sup>3</sup>. Αντιθέτως η υπερογκαιμία μπορεί να επιδεινώσει το εγκεφαλικό οίδημα και να αυξήσει το μυοκαρδιακό stress οδηγώντας σε καρδιαγγειακά συμβλήματα κατά τη διάρκεια του οξέως ΑΕΕ, αυξάνοντας σημαντικά τη θνητότητα. Επομένως η διατήρηση της ευογκαιμίας σε ασθενείς με ΑΕΕ είναι υψίστης σημασίας και για

αυτό το λόγο σε υποογκαιμικούς ασθενείς απαιτείται ταχεία διόρθωση του ενδαγγειακού ελλείματος όγκου (προσέχοντας ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χρόνιας καρδιακής ή νεφρικής νόσου) ενώ σε υπερογκαιμικούς ασθενείς απαιτείται στέρση ύδατος, μέχρι να επιτευχθεί ευογκαιμία σε αμφότερες τις περιπτώσεις. Στη συνέχεια η χορήγηση υγρών θα πρέπει να έχει ως στόχο τη διατήρηση της ευογκαιμίας (30mL/kg βάρους σώματος για ασθενείς με ισχαιμικό AEE και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και 40mL/Kg σε ασθενείς με υπαρανοειδή αιμορραγία λόγω της μεγαλύτερης τάσης που παρουσιάζουν να εμφανίζουν πολυουρία)<sup>4</sup>.

### Οσμωτικότητα και ηλεκτρολύτες

Η οσμωτικότητα του πλάσματος αποτελεί έναν ακόμα παραμετροποιήσιμο παράγοντα μείζονος σημασίας. Η αυξημένη οσμωτικότητα του πλάσματος σε επίπεδα >296 mOsm/kg σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με οξύ AEE<sup>5</sup>. Επιπλέον, επειδή η οσμωτικότητα εξαρτάται κυρίως από την εξωκυττάρια συγκέντρωση νατρίου, στόχος μας θα πρέπει να είναι και η ηλεκτρολυτική ισορροπία του ασθενούς, ειδικά όσον αφορά τη συγκέντρωση του νατρίου.

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι πολύ συχνές σε ασθενείς με AEE, με πιο συχνή την υπονατριαιμία η οποία παρουσιάζεται στο 16% των περιπτώσεων και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα<sup>6</sup>. Λιγότερο συχνά εμφανίζονται υπερνατριαιμία, υποκαλιαιμία και υποασβεστιαίμια. Η υπερνατριαιμία είναι συνήθως ιατρογενής λόγω της οσμωτικής διούρησης και της χορήγησης υπέρτονων διαλυμάτων. Οι δύο συχνότερες καταστάσεις που οδηγούν σε υπονατριαιμία σε ασθενείς με AEE είναι η απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) και το σύνδρομο απώλειας άλατος (CSWS). Οι δύο αυτές παθολογικές οντότητες ομοιάζουν πολύ μεταξύ τους, αφού οδηγούν και οι δύο σε υπονατριαιμία, αλλά είναι απαραίτητη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ τους καθώς έχουν τελείως διαφορετική αντιμετώπιση. Κλινικά και εργαστηριακά σημεία που θα μας βοηθήσουν σε αυτό είναι ο όγκος ύδατος του ασθενούς (φυσιολογικός ή αυξημένος σε SIADH, ελαττωμένος σε CSWS), ο αιματοκρίτης (χαμηλός σε SIADH, αυξημένος σε CSWS), τα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης (συνήθως χαμηλά σε SIADH, συνήθως αυξημένα σε CSWS) και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης GFR που είναι αυξημένος σε SIADH και μειωμένος σε CSWS. Θεραπευτικά στο μεν SIADH απαιτείται στέρση ύδατος (<500ml ημερησίως), ενώ αντιθέτως στο CSWS απαιτείται αναπλήρωση υγρών με διάλυμα NaCl.

### Είδη χορηγούμενων διαλυμάτων – ορών

Για την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών σε ασθενείς με AEE μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε τα γνωστά κρυσταλλοειδή διαλύματα (NaCl, R/L, D/W) είτε κολλοειδή διαλύματα. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στη βάση δεδομένων Cochrane, η

χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων, σε σχέση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα, έδειξε μια σχετική μείωση του κινδύνου θανάτου ή αναπηρίας σε ασθενείς με AEE, αλλά υπήρχε αυξημένος κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος και αυξημένος κίνδυνος επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας<sup>7</sup>. Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων μπορεί να επιδεινώσει ασθενείς με ανευρυσματικές υπαρανοειδείς αιμορραγίες<sup>8</sup>.

Έτσι η πιο συνηθισμένη πρακτική παραμένει αυτή της χορήγησης κρυσταλλοειδών διαλυμάτων που είναι και τα πιο εύκολα προσβάσιμα. Τα υπέρτονα διαλύματα (NaCl 3% και 7%) μπορεί να βοηθήσουν στη γρήγορη ελάττωση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (ιδιαίτερα σε μεγάλες ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες), με αποτελέσματα ίσως και καλύτερα από την ευρέως χρησιμοποιούμενη μαννιτόλη, αλλά ενέχουν τον κίνδυνο υπερανατριαιμίας και γι' αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πολύ προσεκτικά<sup>9</sup>. Αντιθέτως τα υπότονα διαλύματα (D/W 5%) μπορεί να επιδεινώσουν το εγκεφαλικό οίδημα, να προκαλέσουν υπονατριαιμία και υπεργλυκαιμία, η οποία αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με AEE, και για το λόγο αυτό αντενδείκνυται η χορήγησή τους. Τα ισότονα διαλύματα (NaCl 9%, R/L) είναι τα ενδεικνύμενα και συχνότερα χορηγούμενα διαλύματα τα οποία όμως θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή διότι το μεν NaCl μπορεί να προκαλέσει μεταβολική οξέωση, υπερκλωριαιμία και υπερογκαιμία σε ασθενείς με γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το R/L δεν πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας ή μεταβολικής αλκάλωσης.

### Κατευθυντήριες οδηγίες

Συνοψίζοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν ασθενείς με ισχαιμικό AEE, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και υπαρανοειδή αιμορραγία καταλήγουμε στα εξής βασικά σημεία σχετικά με τη χορήγηση ορών:

1. Η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνεται
2. Ενδείκνυται η διατήρηση της ευογκαιμίας
3. Τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα είναι τα καταλληλότερα
4. Αντενδείκνυται η χορήγηση υπότονων διαλυμάτων καθώς και η προφυλακτική υπερογκαιμία.

### Συμπεράσματα

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε πως στόχος μας με την χορήγηση ορών σε ασθενείς με οξύ AEE θα πρέπει να είναι η επίτευξη και διατήρηση της ευογκαιμίας και ηλεκτρολυτικής ισορροπίας του ασθενούς. Για να το πετύχουμε αυτό απαιτείται εξατομικευμένη χορήγηση ενδοφλέβιων ορών ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Κριτήρια που θα πρέπει να συνηγορούνται είναι η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, η καρδιακή και νεφρική λειτουργία, ο βαθμός αφυδάτωσης, οι

τυχόν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και διάφορες τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις. Για να επιτευχθούν όλα αυτά απαιτείται άριστη συνεργασία μεταξύ παθολόγων – νευρολόγων και των υπόλοιπων ειδικοτήτων (καρδιολόγων, νεφρολόγων) με τελικό σκοπό το μέγιστο θεραπευτικό όφελος του ασθενή.

### Βιβλιογραφία

1. Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:467-72
2. Loss of autoregulation in patients with intracerebral hemorrhage. Qureshi, Adnan I. et al. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Volume 5, Issue 3, 163 - 165
3. Dehydration in Hospital-Admitted Stroke Patients: Detection, Frequency, and Association. *Stroke* (2012) 43(3): 857-859
4. van der Jagt Fluid management of the neurological patient: a concise review *Critical Care* (2016) 20:126 DOI 10.1186/s13054-016-1309-2
5. Bhalla A. Influence of Raised Plasma Osmolality on Clinical Outcome After Acute Stroke *Stroke* 2000;31:2043-2048
6. Rodrigues B, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Hyponatremia in the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; pii: S1052-3057(13)00277-2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.011
7. Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. *CochraneDatabaseof SystematicReviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011138. DOI: 10.1002/14651858.CD011138.pub2
8. Ibrahim GM, Macdonald RL. The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurocrit Care*. 2013;19(2):140-9
9. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998;29:1550-5