

Застосування осмотично активних препаратів у хворих на гострий інсульт при супутньому цукровому діабеті

О.А. Галушко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Осмотично активні препарати широко використовуються у хворих на гострий інсульт (ГІ), серед яких особливе місце займають хворі із супутнім цукровим діабетом (ЦД). У статті обговорюються особливості лікування набряку та набухання головного мозку та відомі ускладнення при застосуванні осмотичних препаратів, зокрема манітолу, у цієї категорії пацієнтів. **Мета дослідження:** визначення ефективності використання розчину манітолу у хворих на ГІ при супутньому ЦД. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз лікування 416 хворих на ГІ, більшість з яких застосовували манітол (402 з 416 хворих, або 96,63%).

Результати. Встановлено, що у хворих, які отримували інфузію манітолу, часто спостерігалися електролітні порушення. Загалом, той або інший вид електролітних порушень виявлено у 73,9% випадків (258 із 349 хворих, які перебували на лікуванні більше 7 діб). Найчастіше виникав дисбаланс обміну натрію та калію.

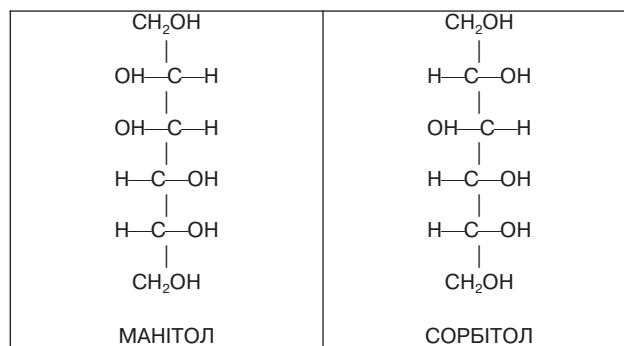
Заключення. Проведене дослідження доповнило уявлення щодо ефективності застосування манітолу у хворих на гострий інсульт (ГІ). Запропоновано компромісне вирішення проблеми застосування манітолу у хворих на ГІ.

Ключові слова: гострий інсульт, цукровий діабет, внутрішньочерепна гіпертензія, осмотичні препарати, манітол, ускладнення.

Осмотично активні препарати широко використовуються у хворих на гострий інсульт (ГІ) з пригніченою свідомістю з метою зниження внутрішньочерепного тиску, хоча ця методика базується не на даних клінічних наслідків, а на показниках внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) [1]. Ці препарати активно застосовуються під час покрокової стратегії боротьби з внутрішньочерепною гіпертензією та входять до багатьох рекомендацій як препарати першої лінії у боротьбі з підвищеним ВЧТ [8, 15]. В якості осмотичних речовин використовують багатоатомні спирти (манітол, сорбітол, гліцерол) і гіпертонічні сольові розчини [4].

Загальна характеристика спиртів. Спирти є гідроксильними похідними вуглеводнів, в яких один або декілька атомів водню замінені гідроксильними групами (-ОН). Залежно від числа наявних гідроксильних спирти діляться на одноатомні, двоатомні і багатоатомні [3]. Серед усіх багатоатомних спиртів у медичній практиці найширше використовують препарати на основі шестиатомних спиртів (манітолу та сорбітолу) та п'ятиатомних спиртів (ксилітолу).

Шестиатомні спирти сорбітол і манітол є спиртами нормальної будови (вони не мають розгалужених ланцюгів), в яких число гідроксильних груп і кількість вуглецевих атомів однакові і дорівнюють шести. Гексита є стереоізомерами – вони мають загальну формулу $C_6H_{14}O_6$. Ізомерія їхня зумовлена наявністю у молекулі асиметричних атомів вуглецю, всі чотири валентності якого сполучені з різними атомами і радикалами



Механізм дії цих засобів полягає в утворенні градієнта осмолярності між тканиною мозку і кров'ю. Осмотичні засоби зв'язуються з молекулами води, знижують її об'єм у тканинах мозку, внаслідок чого знижується ВЧТ. Препарати слід вводити болюсно (або внутрішньовенно швидко), інакше не вдасться створити необхідний градієнт осмолярності [4]. Тому при внутрішньочерепній гіпертензії більш ефективним є повторне застосування невеликих доз манітолу (0,25–0,5 г/кг) струминно, ніж постійна крапельна інфузія сумарної дози [6].

Манітол

Перші повідомлення про застосування манітолу з'явилися на початку 40-х років ХХ ст., коли Smith та співавтори (1940) використовували його для вимірювання швидкості клубочкової фільтрації, а як осмотичний діуретик його уперше застосували у 1948 році Wesson та Anslow [10]. В організмі тварин манітол не знайдений. Введений внутрішньовенно, він майже не метаболізується, швидко залишає судинне русло, розподіляється в екстрацелюлярному просторі і виводиться із сечею шляхом клубочкової фільтрації.

При внутрішньовенному введенні перший ефект манітолу – підвищення осмолярності крові. Одразу збільшується об'єм циркулюючої крові (ОЦК). На цьому етапі він діє як плазмоекспандер – переміщує рідину з інтерстицію в судинне русло. Потім за рахунок переміщення рідини з інтерстицію осмолярність дещо знижується. Через 2 год після введення в сечі виявляється до 75% введеної кількості, протягом 9 год виділяється 90%. Діуретичний ефект характеризується виділенням великої кількості вільної води, реабсорбується натрій, підвищується концентрація натрію в крові і осмолярність крові. Ефект тим вищий, чим вища концентрація препарату [3, 7].

Незначна частина реабсорбується, менше 10% утилізується організмом. Манітол, який залишився в організмі, шляхом складних ферментативних процесів поступово перетворюється на глюкозу, що може спровокувати гіперглікемію при цукровому діабеті (ЦД).

Найвідомішою точкою клінічного використання манітолу є терапія набряку головного мозку і внутрішньочерепної гіпертензії, у зв'язку з чим він внесений у більшість протоколів надання невідкладної допомоги при черепно-мозковій травмі.

Лікування набряку і набухання головного мозку. Після ішемічного інсульту розвивається набряк головного мозку. Спочатку (перші 2–3 доби) він є цитотоксичним, а потім вазогенним.

Цитотоксичний набряк мозку формується через декілька хвилин після початку ішемії внаслідок ушкодження клітинної мембрани, що призводить до накопичення води у клітині. У цей час гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) залишається інтактним, і використання речовин, що створюють осмотичний градієнт між внутрішньосудинним і інтерстиціальним секторами, є можливим і патогенетично обґрунтованим.

Через декілька днів після початку ішемії ушкодження ГЕБ зумовлює розвиток вазогенного набряку, оскільки компоненти плазми проникають у позаклітинний простір [11]. Дегідратуюча дія манітолу спостерігається лише при інтактному ГЕБ. Якщо він ушкоджений, то введені речовини потрапляють у мозок і розвивається протилежний ефект – синдром рикошету [5]. Отже, при вазогенному набряку (коли ГЕБ ушкоджено) використання манітолу не тільки недоцільно, а й небезпечно.

При *набуханні головного мозку* відбувається перехід води всередину клітин і зв'язування її з внутрішньоклітинними біоколоїдами, а мозок у цілому перебуває у стані водного дефіциту. Введення осмотичних речовин призводить до виведення води з ділянок мозку з відновленням кровотоку та накопичення осмотично активних препаратів у найбільш уражених ділянках мозку. Введення гіперосмолярних розчинів також спричинює порушення ГЕБ за рахунок збільшення міжклеточних щілин. Наведені факти свідчать про неефективність та небезпеку проведення дегідратаційної терапії у хворих з набуханням головного мозку [5].

Слід пам'ятати про велику кількість ускладнень у разі введення манітолу.

Ускладнення при застосуванні манітолу. Через 3–4 год після введення манітолу на тлі масивного діурезу спостерігають зниження ОЦК, а також осмолярності плазми. Зниження осмолярності крові після значної втрати гіперосмолярної сечі виникає як за рахунок виведення з організму самого манітолу, так і при порушенні реабсорбції натрію (викликаючи манітолом гіпонатріємію).

Зниження осмолярності крові призводить до виходу рідини у внутрішньоклітинний простір, що проявляється розвитком набряку мозку. Зниження ОЦК на тлі масивного діурезу супроводжується зниженням АТ і згущенням крові. Мозкові судини реагують на це компенсаторним розширенням і збільшенням об'єму крові головного мозку. Повторне підвищення ВЧТ через 3–4 год після введення манітолу («феномен рикошету») залежить від величини гіповолемії і гіпонатріємії, до яких призводить стимулюваний манітолом діурез, тому поширена думка про те, що манітол знижує ВЧТ за рахунок діуретичного ефекту, не відповідає дійсності.

Під час повторного застосування манітолу констатують зниження його ефективності і збільшення кількості побічних ефектів. Виходячи з цього, профілактичне призначення манітолу за відсутності внутрішньочерепної гіпертензії несе в собі більший ризик, ніж потенційну користь [13].

Виникаючий дефіцит ОЦК призводить до різкого зниження серцевого викиду і середнього артеріального тиску. У відповідь на це компенсаторною реакцією судин мозку є вазодилатація, яка спричинює збільшення внутрішньочереп-

ного об'єму крові і ВЧТ [12]. Крім того, манітол підвищує діурез і, як наслідок, гематокрит, що знижує вазоконстрикцію. А найчастішим ускладненням застосування манітолу є гіпотонія, різке зниження ОЦК (за рахунок діуретичного ефекту), підвищення гематокриту і погіршення реологічних властивостей крові, гіперосмолярні стани. Застосування манітолу небезпечно пацієнтам із серцевою недостатністю – гостра гіперволемія може спричинити декомпенсацію серцевої діяльності і набряк легень [7, 15].

Уведення манітолу може спровокувати розвиток гострої ниркової недостатності (ГНН), особливо у хворих із наявними хронічними захворюваннями нирок або ЦД. Зокрема, згідно з дослідженням Shin-Yi Lin та співавторів (2015), після введення манітолу з приводу ГНН розвиток ГНН спостерігався у 53,6% хворих на ЦД, тоді як у хворих без ЦД розвиток ГНН спостерігався у 22,3% випадків ($p=0,001$) [18]. Загалом більш висока початкова оцінка NIHSS, зниження клубочкової фільтрації, ЦД і супутнє застосування діуретиків значно підвищують ризик маніт-асоційованої ГНН [18].

Низка досліджень свідчить про вищий рівень смертності серед пацієнтів із ГНН, які лікувались манітолом. Автори цього дослідження підтвердили, що, можливо, застосування манітолу при гострому ішемічному інсульті повинно бути обмежене [8, 16, 17]. У дослідженні А.І. Семененка та співавторів (2016) було продемонстровано вірогідне погіршення неврологічного стану пацієнтів у групі використання манітолу порівняно з 0,9% натрію хлориду (NaCl) за показником шкали FOUR ($p=0,02$) [9].

Застереження при використанні манітолу. При використанні осмотичних засобів необхідно ретельно контролювати осмолярність сироватки і рівень електролітів, тому що може розвинути ГНН і електролітні порушення. Крім того, може виникнути парадоксальне збільшення об'єму головного мозку через проникнення осмотичних речовин через ушкоджений ГЕБ [4]. Слід пам'ятати, що під час застосування осмотично-активних речовин осмолярність плазми не повинна перевищувати 320 мосм/л.

Альтернативні засоби. Так, у дослідженні Н. Kamel та співавторів (2011) було показано, що гіпертонічний розчин NaCl ефективніший за манітол для лікування підвищеного ВЧТ. При цьому у разі використання гіпертонічного розчину побічних ефектів не спостерігалось [17]. У якості альтернативи манітолу пропонується також використовувати розчини сорбітолу. Найбільш ефективним препаратом для зниження ВЧТ з найменшим феноменом «віддачі» вважається гліцерин, який вводять внутрішньовенно у дозі 1–1,25 г/кг на добу [5]. За даними М.А. Георгіянець та співавторів (2016), до зменшення ВЧТ може призводити інфузія гіперосмолярного розчину ГЕК 130/0,4 (гекотон) у дозі $5,2 \pm 0,4$ мл/кг за 20 хв. Автори вважають цей препарат перспективним коректором гомеостазу [2].

Мета дослідження: визначення ефективності використання розчину манітолу у хворих на гострий інсульт при супутньому ЦД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленого завдання був проведений аналіз історій хвороб пацієнтів, що перенесли гострий інсульт та мали супутній ЦД та інші порушення вуглеводного обміну. Загалом в архівах проаналізовано 416 історій хвороб пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) загального профілю КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» та ВІТ КЗ «Вишгородська центральна районна лікарня» у 2012–2014 роках. Аналіз історій хвороб проводили шляхом вивчення паспортних та анамнестичних даних, об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Загальна характеристика ГПМК у хворих груп дослідження

Показник	Групи дослідження			Усього
	P-1, n=110	P-2, n=48	P-3, n=258	
Ішемічний інсульт, n (%)	107 (97,3%)	46 (95,8%)	162 (62,8%)*	315 (75,7%)
Внутрішньомозковий крововилив, n (%)	2 (1,8%)	1 (2,1%)	49 (19,0%)*	52 (12,5%)
Субарахноїдальний крововилив, n (%)	1 (0,9%)	-	35 (13,5%)*	36 (8,7%)
ТІА, n (%)	-	1 (2,1%)	12 (4,7%)	13 (3,1%)

Примітка. * – різниця між групою P-3 та групами P-1 і P-2 достовірна (p<0,01).

Таблиця 2

Виявлені порушення обміну електролітів у пацієнтів, n (%)

Показник	Рівень електроліту в крові, ммоль/л	Групи дослідження			
		P-1, n=101	P-2, n=43	P-3, n=205	
Na ⁺	Гіпонатріємія	<135	24 (23,7%)	12 (27,9%)	36 (17,5%) ¹
	Гіпернатріємія	>145	19 (18,8%)	9 (20,9%)	28 (13,6%)
	Норма натрію	135-145	58 (57,4%)	22 (51,2%)	141 (68,7%) ¹
K ⁺	Гіпокаліємія	<3,5	36 (35,7%)	16 (37,2%)	31 (15,1%) ²
	Гіперкаліємія	>5,0	4 (3,9%)	2 (4,6%)	3 (1,46%)
	Норма калію	3,5-5,0	61 (60,4%)	25 (58,2%)	171 (83,4%) ²
Cl ⁻	Гіпохлоремія	<95	12 (11,9%)	6 (13,9%)	17 (8,3%)
	Гіперхлоремія	>107	9 (8,9%)	3 (7,0%)	11 (5,4%)
	Норма хлору	95-107	80 (79,2%)	34 (79,1%)	177 (86,3%)

Примітки. ¹ – вірогідна різниця з показником P-2 групи (p<0,05); ² – вірогідна різниця з показниками P-1 груп і P-2 групи (p<0,05).

Хворі були розподілені на три групи:

– група P-1 (n=110) – хворі з встановленим до початку інсульту ЦД;

– група P-2 (n=48) – хворі з уперше виявленим ЦД;

– група P-3 (n=258) – хворі без ЦД.

Під час дослідження у групі хворих без ЦД була виявлена велика когорта пацієнтів з транзиторними порушеннями вуглеводного обміну, які також окремо досліджувалися.

Хворі, які увійшли до ретроспективного огляду, були віком від 31 до 92 років, середнього зросту та дещо підвищеної ваги маси тіла (ІМТ коливався у межах 26,0–29,4 кг/м²). Статистично значущих відмінностей у загальних і антропометричних показниках між хворими різних груп виявлено не було.

Отримані дані були статистично оброблені за допомогою непараметричного рангового кореляційного аналізу Спірмена. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за t-критерієм Стьюдента. Непараметричний критерій Манна–Уїтні використовували для встановлення статистичної значущості різниці між середніми величинами двох неоднорідних вибірок. Для оцінювання вірогідності різниці декількох відносних величин, пов'язаних між собою, застосовували χ^2 -критерій Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика виявлених гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) у хворих різних груп наведена у табл. 1.

Аналіз листів призначень засвідчив, що усі хворі отримували комплексне лікування, яке включало базисну та специфічну інтенсивну терапію.

Базисна терапія включала: ліжковий режим, корекцію показників гемодинаміки, респіраторну підтримку (за потреби), клініко-лабораторний моніторинг, інфузійну терапію, антибіотики, нутритивну підтримку, корекцію

гіперглікемії, корекцію порушень водно-електролітного балансу та кислотно-лужного стану, симптоматичне лікування та лікування ускладнень.

Специфічна терапія включала: тромболітичну терапію, терапію антикоагулянтами й антиагрегантами, церебропротектори, корекцію ВЧТ та лікування набряку мозку.

Більшість заходів, які проводили хворим, відповідали вимогам Наказів МОЗ України та Національного протоколу ведення хворих на гострий інсульт (2012). Проте під час аналізу виникли деякі дискусійні моменти.

Інфузійна терапія переважно проводилася розчинами кристалолідів (збалансованих і незбалансованих). З колоїдних розчинів використовували переважно похідні ГЕК II–III покоління, іноді – декстрини і желатини. До програми інфузій часто входили комплексні гіперосмолярні препарати на основі сорбітолу (реосорбілакт і сорбілакт) у дозі 5–8 мл/кг на добу.

Практично усі хворі – 402 (96,63%) з 416 – незалежно від стану свідомості та наявності протипоказань отримували інфузію манітолу: від моменту госпіталізації до покращення/переводу у відділення неврології або смерті. Режимми введення манітолу застосовували різні: однократно болюсно 200 мл/добу, двічі по 100 мл на добу, три або чотири рази по 50 мл на добу. Крім манітолу для лікування набряку мозку використовували препарати багатоатомних спиртів (сорбілакт), гіпертонічний розчин NaCl та зрідка комбіновані колоїдно-кристалолідні розчини (гекотон). Проте частка таких пацієнтів була значно меншою – 14 (3,37%) хворих.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що на тлі введення манітолу відбувалися суттєві зміни електролітного балансу.

З огляду на те, що рівень електролітів (натрію, калію, хлору) у сироватці крові хворих вимірювали в різні терміни перебування у стаціонарі, враховували всі відхилення, що виникали у перші 7 днів, незалежно від часу їхньої появи. З 416 хворих 67 було переведено з ВІТ раніше 7-го дня, тому в остаточний аналіз увійшли результати 349 пацієнтів, які перебували

Резюме і компроміс застосування манітолу

• За:
<input checked="" type="checkbox"/> Манітол знижує підвищений внутрішньочерепний тиск (ВЧТ).
<input checked="" type="checkbox"/> Манітол входить до рекомендацій (щодо зниження ВЧТ при ГПМК та ЧМТ).
• Проти:
<input checked="" type="checkbox"/> Манітол практично не ефективний при набряку мозку (не діє при вазогенному набряку мозку, дія при цитотоксичному сумнівна).
<input checked="" type="checkbox"/> У випадку набухання мозку терапія манітолом протипоказана, оскільки патогенетично необґрунтована.
<input checked="" type="checkbox"/> Дію манітолу важко проконтролювати лабораторно.
<input checked="" type="checkbox"/> При використанні манітолу часто спостерігаються порушення електролітного обміну (насамперед, натрію та калію).
<input checked="" type="checkbox"/> Манітол має багато побічних ефектів і протипоказань.
<input checked="" type="checkbox"/> Обмежений у застосуванні при цукровому діабеті та в осіб похилого віку.
• Компроміс щодо застосування манітолу у хворих на гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК):
<input checked="" type="checkbox"/> Уводити манітол у перші 3 доби від ГПМК, інакше його введення немає сенсу.

у ВІТ щонайменше 7 діб. Загальні порушення електролітного обміну, виявлені у цих хворих, підсумовано у табл. 2.

Загалом той або інший вид електролітних порушень виявлено у 73,9% випадків (258 із 349). Найчастіше виникав дисбаланс обміну натрію та калію. Так, гіпокаліємія (рівень $K^+ < 3,5$ ммоль/л) виявляли у 35,7% хворих із наявним ЦД 2-го типу та у 37,2% хворих з уперше виявленим ЦД 2-го типу, тоді як у хворих без ЦД 2-го типу вона реєструвалася лише в 15,1% випадків. Ця різниця набула рівня статистичної значущості.

Вірогідно частіше у хворих без ЦД 2-го типу реєстрували нормальні показники каліємії (83,4% проти 60,4% і 58,2% випадків у групах діабету). Іншу особливість виявлено у хворих із уперше виявленим ЦД 2-го типу. Так, у цих пацієнтів

вірогідно частіше виникала гіпонатріємія (27,9% проти 17,5% випадків у пацієнтів без ЦД). Частка хворих без порушень обміну натрію становила 51,2%, тоді як у хворих без ЦД цей показник складав 68,7% ($p < 0,05$). Цікаво, що частота порушень обміну калію та натрію була дещо вищою у групі з уперше виявленим ЦД 2-го типу, ніж у групі хворих з раніше встановленим ЦД 2-го типу, хоча ця різниця не була вірогідною.

ВИСНОВКИ

Отже, проведене дослідження доповнило уявлення щодо ефективності застосування манітолу у хворих на гострий інсульт. Це дозволило сформулювати клінічне резюме щодо застосування манітолу у цих пацієнтів (табл. 3).

Применение осмотически активных препаратов у больных острым инсультом при сопутствующем сахарном диабете

А.А. Галушко

Осмотически активные препараты широко используются у больных острым инсультом (ОИ), среди которых особое место занимают больные с сопутствующим сахарным диабетом (СД). В статье обсуждаются особенности лечения отека и набухания головного мозга и известные осложнения при применении осмотических препаратов, в частности маннитола, у этой категории пациентов.

Цель исследования: определение эффективности использования раствора маннитола у больных ОИ при СД.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 416 больных ОИ, большинство из которых применяли маннитол (402 из 416 больных, или 96,63%).

Результаты. Установлено, что у больных, получавших инфузии маннитола, часто наблюдались электролитные нарушения. В общем, тот или иной вид электролитных нарушений выявлен в 73,9% случаев (258 из 349 больных, находившихся на лечении более 7 сут). Чаще всего возникал дисбаланс обмена натрия и калия.

Заключение. Проведенное исследование дополнило представление об эффективности применения маннитола у больных острым инсультом (ГИ). Предложено компромиссное решение проблемы применения маннитола у больных ГИ.

Ключевые слова: острый инсульт, сахарный диабет, внутривенная гипертония, осмотические препараты, маннитол, осложнения.

Application of osmotically active drugs in diabetic patients with acute stroke

O.A. Halushko

Osmotically active drugs are widely used in patients with acute stroke (AS), among which a special place is occupied by patients with concomitant diabetes mellitus (DM). The article discusses the features of the treatment of edema and cerebral swelling and known complications in the use of osmotic drugs, in particular mannitol, in this category of patients.

The objective: to determine the effectiveness of using mannitol solution in diabetic patients with AS.

Materials and methods. An analysis of the treatment of 416 patients with AS was conducted, most of which were administered mannitol (402 of 416 patients, or 96,63%).

Results. It was found that electrolyte disturbances were frequently observed in patients who received infusion of mannitol. In general, one or another type of electrolyte disturbances was detected in 73,9% of cases (258 of 349 patients who were on treatment for more than 7 days).

Conclusions. The unbalance of exchange of sodium and potassium was most common. As a result of the review of literature and analysis of own experience, a compromise solution to the problem of the use of mannitol in diabetic patients with AS was proposed.

Key words: acute stroke, diabetes mellitus, intracranial hypertension, mannitol, complications.

Сведения об авторах

Галушко Александр Анатольевич – Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (095) 481-55-77. E-mail: o.halushko@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. – СПб: Политехника, 1998. – 629 с.
2. Георгіянц М.А., Корсунов В.А., Столяров К.Е. Нові можливості корекції внутрішньочерепної гіпертензії у дітей із нейроінфекціями // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 6 (77). – С. 24.
3. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. – К.: Книга плюс, 2004. – 208 с.
4. Мерхольц Я. Ранняя реабилитация после инсульта /пер. с англ. Под ред. проф. Г.Е. Ивановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 248 с.
5. Острая церебральная недостаточность / Черный В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А. и др.; под ред. В.И. Черныя. – 4-е изд., испр. и доп. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 434 с.
6. Пилипенко М.М. Гострий інсульт: патофізіологія, клініко-діагностичні аспекти, інтенсивна терапія. Розділ 8.3 в кн.: Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник. Том 2. Окремі питання анестезіології та інтенсивної терапії /МОЗ України; під ред. професора І.П.Шлапака. – К.: Фенікс. – 500 с.
7. Савин И.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в нейро-реанимации. – М.: ООО «Аксиом гра-фикс юнион», 2016. – 332 с.
8. Семененко А.І., Кобеляцький Ю.Ю., Кондрацький Б.О., Семененко І.Ф. Особливості впливу деяких інфузійних розчинів на церебральну гемодинаміку при гострому ішемічному інсульті // Медицина невідкладних станів. – 2016. – № 4 (75). – С. 118–121.
9. Семененко А.І., Кобеляцький Ю.Ю., Кондрацький Б.О., Семененко Н.О. Оцінка терапевтичної ефективності 0,9% розчину NaCl та розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом за неврологічним дефіцитом // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 6 (77). – С. 98–101.
10. Филатов А.Н. (ред.). Кровезамени. – Ленинград: «Медицина», 1975. – 200 с.
11. Фокин В.А., Янишевский С.Н., Труфанов А.Г. МРТ в диагностике ишемического инсульта. Учебное пособие. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – 96 с.
12. Черный В.И. (ред.). Место современных многоатомных спиртов (реосорбилакт, сорбилакт, ксилат) в медицине критических состояний (неотложная хирургия, педиатрия, нейрохирургия, парентеральное питание): методические рекомендации / [Черный В.И., Шлапак И.П., Хижняк А.А. и др.] К., 2006. – 40 с.
13. Шлапак І.П., Нетяженко В.З., Галушко О.А. Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини: навчальний посібник. – К.: Логос, 2013. – 308 с.
14. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC 3rd, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Care Med. 2011 Mar; 39(3): 554–9.
15. Lin SY, Tang SC, Tsai LK, Yeh SJ, Shen LJ, Wu FL, Jeng JS. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury Following Mannitol Infusion in Patients With Acute Stroke: A Retrospective Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(47):e2032.
16. Mannitol infusion immediately after reperfusion suppresses the development of focal cortical infarction after temporary cerebral ischemia in gerbils / U. Ito, Y. Hakamata, K. Watabe, K. Oyanagi // Neuropathology. – 2014. – № 34 (4). – P. 360–369.
17. Nagaraja T.N. Extravasation into brain and subsequent spread beyond the ischemic core of a magnetic resonance contrast agent following a step-down infusion protocol in acute cerebral ischemia / T.N. Nagaraja, K.A. Keenan, M.P. Aryal [et al.] // Fluids Barriers CNS. – 2014. – № 23. – P. 11–21.
18. Shin-Yi Lin, Sung-Chun Tang, Li-Kai Tsai, Shin-Joe Yeh, Li-Jiuan Shen, Fe-Lin Lin Wu, Jiann-Shing Jeng Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury Following Mannitol Infusion in Patients With Acute Stroke: A Retrospective Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2015 Nov; 94(47): e2032.

Стаття постулила в редакцію 14.12.17

Вельмишановні колеги!

**Доводимо до Вашого відома,
що 17-18 травня 2018 року в м. Києві відбудеться
науково-практична конференція
сексологів та андрологів України
«Досягнення та перспективи
сучасної сексології та андрології»**

(реєстр МОЗ України № 128)

Основні наукові напрямки конференції: діагностика та лікування у сучасній сексології та андрології, андрогенний дефіцит, передчасна еякуляція, хірургічне лікування сексологічних та андрологічних проблем, вікова сексологія та андрологія, інфекції, що передаються статевим шляхом.

Робочі мови: українська, російська, англійська.

Заявки на виступ та матеріали (повноцінні статті) для публікації у журналі «Здоровье мужчины» приймаються до 01.04.2018 року за E-mail: sexology@sexology.com.ua

ОРГКОМІТЕТ