




КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ГОМЕОСТАЗА В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.И. Ершов² , Л.А. Айжанова¹ , А.Н. Чирков¹ , А.М. Назаров^{1,2} , А.П. Гончар-Зайкин² 

¹ ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия

Цель исследования. Выявить прогностические тенденции влияния маркеров нарушения водно-электролитного гомеостаза в острейшем периоде тяжелого ишемического инсульта на исход заболевания. **Материалы и методы.** В исследование включено 150 больных с тяжелым ишемическим инсультом различных локализаций и патогенетических подтипов. Изучалось влияние уровня осмолярности и уровня натрия плазмы крови в первые сутки от начала заболевания на прогноз ишемического инсульта. **Результаты и обсуждение.** Наиболее распространенным видом нарушений водно-электролитного гомеостаза у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом является гиперосмолярный синдром. Гипернатриемический гиперосмолярный синдром, развившийся у пациентов в дебюте тяжелого ишемического инсульта, является предиктором неблагоприятного исхода и ассоциируется с более высокой летальностью. Ишемический инсульт кардиоэмболического подтипа ассоциируется с более высоким риском летального исхода.

- **Ключевые слова:** ишемический инсульт, патогенетический подтип, осмолярность

Для корреспонденции: Ершов Вадим Иванович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», директор Университетского НКЦ неврологии, нейро-реаниматологии и нейрохирургии, Оренбург, Россия; e-mail: ervad2010@yandex.ru

Для цитирования: Ершов В. И., Айжанова Л. А., Чирков А. Н., Назаров А. М., Гончар-Зайкин А. П. Клинико-прогностические аспекты нарушений водно-электролитного гомеостаза в острейшем периоде ишемического инсульта. Вестник интенсивной терапии. 2017;4:53–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-53-57

Поступила: 13.02.2017

CLINICAL AND PROGNOSTIC ASPECTS OF WATER-ELECTROLYTE HOMEOSTASIS DISORDERS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

V.I. Ershov² , L.A. Aizhanova¹ , A.N. Chirkov¹ , A.M. Nazarov^{1,2} , A.P. Gonchar-Zaikin² 

¹ Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia

² Orenburg State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

Objectives. To reveal the influence of water-electrolyte disorders markers in the severe ischemic stroke acute period on the outcomes. **Material and methods.** The study included 150 patients with severe ischemic stroke of various pathogenetic subtypes. We studied the osmolarity and plasma sodium level (in the first day from the onset) influence on the prognosis of ischemic stroke. **Results and discussion.** The most common form of water-electrolyte disorders in patients with severe ischemic stroke is a hyperosmolar syndrome. Hypernatremic hyperosmolar syndrome developed in patients at the onset of severe ischemic stroke is a predictor of an unfavorable outcome and is associated with higher lethality. The cardioembolic subtype of the ischemic stroke is associated with higher risk of death.

- **Keywords:** ischemic stroke, pathogenic subtype, osmolarity

For correspondence: Vadim I. Ershov — doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation of the Orenburg State Medical University, Director of the University Scientific Center of Neurology, Neuroreanimation and Neurosurgery, Orenburg, Russia; e-mail: ervad2010@yandex.ru

For citation: Ershov VI, Aizhanova LA, Chirkov AN, Nazarov AM, Gonchar-Zaikin AP. Clinical and Prognostic Aspects of Water-Electrolyte Homeostasis Disorders in the Acute Period of Ischemic Stroke. Intensive Care Herald. 2017;4:53–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-53-57

Received: 13.02.2017



Церебральный инсульт вообще и ишемический инсульт (ИИ) в частности является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в Российской Федерации [1, 2]. Наиболее значительные нарушения, связанные непосредственно с ишемическим поражением головного мозга, происходят в острейшем периоде инсульта, который длится до 5 суток. В острейшем периоде инсульта встречается широкий спектр нарушений водно-электролитного гомеостаза: центральный сольтеряющий синдром (CSW — cerebral salt wasting), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH — syndrome of inappropriate antidiuretic hormone), а также синдром несахарного диабета [3, 4, 5, 6]. Возникновение этих синдромов объясняется дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы, а также нарушением выработки центрального и предсердного натрийуретического факторов [7, 8]. По мнению ряда авторов, ишемический инсульт кардиоэмболического подтипа отличается более тяжелым течением и худшим прогнозом в сравнении с атеротромботическим. Но в то же время абсолютно не изучено влияние уровня осмолярности плазмы крови и уровня натрия на прогноз ИИ различных патогенетических подтипов. Остается неясным, каково прогностическое значение нарушений водно-солевого равновесия на разных сроках развития заболевания.

Цель исследования — выявить прогностические тенденции влияния маркеров нарушения водно-электролитного гомеостаза в острейшем периоде тяжелого ишемического инсульта на исход заболевания.

Материал и методы. В исследование включено 150 больных в возрасте от 30 до 80 лет с тяжелым ишемическим инсультом (более 14 баллов по шкале NIHSS) атеротромботического и кардиоэмболического подтипов в первые сутки от начала заболевания. Диагноз «ишемический инсульт» устанавливался на основании клиники и подтверждался данными компьютерной томографии. Определение подтипа инсульта осуществлялось на основе критериев TOAST. Лечение больных проводилось в условиях реанимационного отделения сосудистого центра. Всем больным проводилась максимально унифицированная терапия на основании европейских рекомендаций 2008 года (ESO 2008), а также стандартов Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всем пациентам мониторировался уровень натрия и других ионов плазмы в течение первых 5 дней. Также определялся уровень осмолярности плазмы крови и уровень натрия мочи. В первые сутки ишемического инсульта проводилось исследование уровня АДГ. Волемичность и объем циркулирующей крови (ОЦК) оценивались посредством Эхо-КС. Синдром несахарного диабета, SIADH и CSW во всех случаях подтверждались определением уровня антидиуретического гормона и центрального натрийуретического пептида.

Критериями исключения явились случаи ишемического инсульта у пациентов с состояниями, характеризующимися изменением осмолярности плазмы неэлектролитной природы.

Была изучена зависимость вероятности летального исхода от уровня осмолярности плазмы крови у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами

ишемического инсульта, а также при различной давности заболевания. Использовался метод нелинейной регрессии. В качестве базовой математической модели было принято уравнение фон Бергаланфи с его модификациями. Различия между моделями определялись для фиксированных отрезков исходного показателя. Применялись критерий Фишера и критерий Стьюдента. Достоверными признавались различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе пациентов 60 ($40 \pm 3,85$ %) человек были с кардиоэмболическим патогенетическим подтипом ишемического инсульта, 90 ($60 \pm 3,11$ %) — с атеротромботическим. Среди пациентов с кардиоэмболией умерло 26 ($43,3 \pm 3,35$ %) человек, с атеротромбозом — 32 ($35,5 \pm 2,86$ %) человека. Наблюдались следующие основные группы нарушений водно-электролитного гомеостаза: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH), центральный сольтеряющий синдром (CSW), синдром несахарного диабета. SIADH наблюдался у 10 больных ($6,7 \pm 4,08$ %): у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ — 2 ($3,3 \pm 3,35$ %), с атеротромботическим — 8 ($8,8 \pm 3,56$ %). CSW — 2 больных ($1,3 \pm 2,73$ %): у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ — 1 ($1,7 \pm 5,02$ %), с атеротромботическим — 1 ($1,1 \pm 1,3$ %). Клинически развернутый синдром несахарного диабета имел место у 6 пациентов ($4 \pm 3,14$ %): у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ — 3 ($5,0 \pm 4,29$ %), с атеротромботическим — 3 ($3,3 \pm 2,24$ %). Всего гиперосмолярный гипернатриемический синдром на первые сутки заболевания имел место у 30 человек. При этом у 10 ($6,7 \pm 4,08$ %) человек синдром носил гиповолемический характер: с атеротромбозом — 3 ($10,0 \pm 9,63$ %), с кардиоэмболией — 7 ($23,3 \pm 5,48$ %). У 20 ($13,3 \pm 2,73$ %) пациентов имело место нормо- или гиперволемию: с атеротромбозом — 13 ($65,0 \pm 19,55$ %), с кардиоэмболией — 7 ($35,0 \pm 19,53$ %). При кардиоэмболическом ИИ имеет место более высокий уровень летальности как при гипосмолярном, так и при гиперосмолярных состояниях.

Уровень летальности для пациентов с гиповолемическими синдромами был значительно выше, чем для пациентов с нормо- и гиперволемиическими синдромами, и достигает $70 \pm 7,33$ %. Тогда как для пациентов с нормо- и гиперволемией составляет лишь $30 \pm 7,33$ %. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). При высоких уровнях осмолярности уровень летальности не зависел от патогенетического подтипа ишемического инсульта. Из представленной таблицы видно, что развитие гиповолемического гиперосмолярного синдрома в исследуемой группе ассоциировалось с выраженной депрессией выработки антидиуретического гормона. Причем уровень АДГ был ниже при кардиоэмболическом патогенетическом подтипе ишемического инсульта ($1,4 \pm 0,02$ пмоль/л), чем при атеротромботическом ($1,8 \pm 0,02$ пмоль/л). Кроме того, у пациентов с кардиоэмболией отмечалось значительное увеличение уровня гормонально неактивного мозгового натрийуретического пептида (до $1980 \pm 6,7$ пг/л). Сочетание низкого уровня антидиуретического гормона и высокого NT-proBNP у пациентов с кардиоэмболическим инсультом ассоциировалось с большим объемом поражения структур головного мозга и, соответственно,

Таблица 1

Изменение уровней АДГ и NT-proBNP у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом различных патогенетических подтипов

	Гипернатриемия (n = 30)			
	Гиповолемия n = 10 (33,4 ± 5,48 %)		Нормо- и гиперволемиа n = 20 (60,6 ± 7,63 %)	
	КЭ подтип n = 7 (70 ± 27,53 %)	АТ подтип n = 3 (30 ± 27,53 %)	КЭ подтип n = 7 (35 ± 19,53 %)	АТ подтип n = 13 (65 ± 19,53 %)
Осмолярность плазмы ср., мосмоль/л	301,5 ± 1,05	296,4 ± 1,05	296,3 ± 1,03	294,5 ± 1,03
Уровень натрия плазмы ср., ммоль/л	151,3 ± 1,17	146,4 ± 1,17	145,7 ± 1,14	143,6 ± 1,14
АДГ ср., пмоль/л	1,4 ± 0,02	1,8 ± 0,02	1,7 ± 0,015	2,4 ± 0,015
NT-proBNP ср., пг/л	1980 ± 6,7	830 ± 6,7	500 ± 4,5	220 ± 4,5
NIH ср., балл	27 ± 1,25	16,5 ± 1,25	15 ± 1,13	15,0 ± 1,13

с более грубым неврологическим дефицитом (средний балл по шкале NIHSS 27 ± 1,25). При этом средние значения осмолярности и натрия плазмы крови также превышали нормальные. Для пациентов с атеротромботическим патогенетическим подтипом ишемического инсульта в группе гиперосмолярных гиповолемических синдромов также зафиксировано повышение уровня NT-proBNP до 830 ± 6,7 пг/л. Но при этом уровни натрия и осмолярности плазмы крови оставались приближенными к нормальным (146,4 ± 1,17 ммоль/л и 296,4 ± 1,05 мосмоль/л соответственно). Тяжесть инсульта по шкале NIHSS также была значительно ниже (16,5 ± 1,25 баллов).

В группе пациентов с нормо- и гиперволемиическим гиперосмолярным синдромом для пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом также отмечалось снижение уровня антидиуретического гормона (1,7 ± 0,015 пмоль/л) при относительно невысоком уровне NT-proBNP (500 ± 4,5 пг/л). Уровни осмолярности и натрия плазмы крови практически не превышают нормальных (296,3 ± 1,03 мосмоль/л и 145,7 ± 1,14 ммоль/л соответственно). Для пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом с нормо- и гиперволемиическим синдромом уровни АДГ и NT-proBNP лежат в пределах нормальных значений (2,4 ± 0,015 пмоль/л и 220 ± 4,5 пг/л соответственно). Превышений нормальных значений натрия и осмолярности плазмы крови в этой группе пациентов также не зафиксировано. Тяжесть инсульта для больных с нормо- и гиперволемиическими синдромами при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта была сопоставима и составила 15,0 ± 1,13 балла по шкале Национального института здоровья в среднем.

Следует отметить, что у всех пациентов с гиповолемической гипернатриемией, а также у части пациентов с нормоволемической гипернатриемией отмечалось снижение уровня антидиуретического гормона ниже 1,4 пмоль/л. Это являлось своеобразным биохимическим маркером тяжести ишемического инсульта и свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс подкорковых структур. Таким образом, можно говорить, что угнетение синтеза антидиуретического гормона является показате-

лем объема поражения головного мозга и предиктором неблагоприятного исхода при ИИ.

Остается неясным влияние уровня осмолярности плазмы крови на прогноз ишемического инсульта кардиоэмболического и атеротромботического подтипов, а также при различной давности заболевания. Наличие достоверных прогностических различий при одинаковом уровне исходных показателей может явиться основанием для изменения тактики ведения больного, относящегося к группе с худшим прогнозом.

Модели зависимости вероятной летальности от осмолярности плазмы крови для ишемического инсульта различных патогенетических подтипов имеют общий логико-математический вид и могут быть описаны модификациями уравнения фон Бергаланфи, имеющего следующий вид:

$$Y = \frac{Y_o \cdot Y_b}{(Y_o^k + (Y_b^k - Y_o^k) \cdot e^{-m \cdot X})^{1/k}},$$

где X — уровень натрия плазмы или осмолярности; Y — вероятность летального исхода в %; Y_o и Y_b — соответственно минимальное и максимальное значение уровня летальности ИИ в %; k, m — неопределенные коэффициенты, вычисленные методом наименьших квадратов, единые для всех значений X; e — основание натурального логарифма.

При изучении зависимости вероятной летальности от уровня осмолярности плазмы крови для первых суток от развития ишемического инсульта были выявлены следующие закономерности (рис. 1). До 290–295 мосмоль/л не происходит значимого увеличения уровня вероятной летальности. После 297 мосмоль/л, согласно полученной кривой, прогноз ИИ становится неблагоприятным. А с уровня осмолярности плазмы 300 мосмоль/л уровень вероятной летальности стремится к 100 %.

На третьи и пятые сутки заболевания графики зависимости вероятной летальности от уровня осмолярности плазмы оказались смещены вправо в сравнении с первыми сутками инсульта, что показывало лучший прогноз при сопоставимых значениях осмолярности. Таким

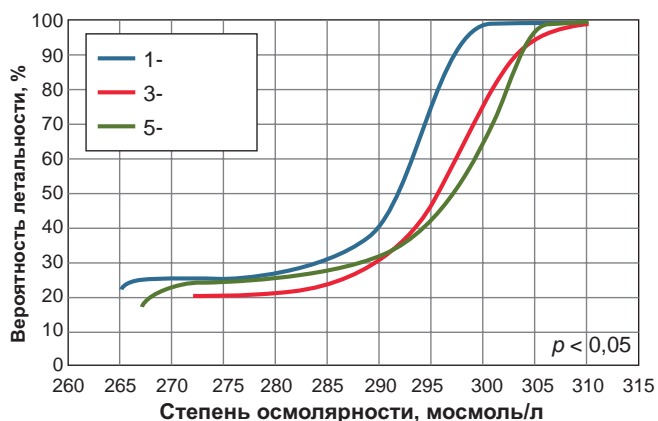


РИС. 1. Модель зависимости вероятной летальности от уровня осмолярности плазмы крови на 1-е, 3-и и 5-е сутки от начала тяжелого ишемического инсульта

образом, было установлено статистически значимое различие влияния осмолярности плазмы крови на вероятную летальность пациентов с ишемическим инсультом на первые и третьи сутки от развития заболевания ($p < 0,05$). Критический уровень осмолярности плазмы крови при этом для первых суток составляет 290 мосмоль/л, на третьи — 294,0 мосмоль/л.

При изучении зависимости вероятной летальности от уровня натрия плазмы для первых суток получены схожие закономерности (рис. 2). Было показано, что нормальным значениям уровня натрия плазмы крови при тяжелом ишемическом инсульте соответствует относительно невысокий уровень вероятной летальности — 28–30 %. Резкое увеличение вероятной летальности отмечается с уровня натрия плазмы крови 150,1 ммоль/л. А при превышении уровня в 155 ммоль/л прогноз становится крайне неблагоприятным.

На первые и третьи сутки от развития ишемического инсульта фрагменты 1 и 2 сопоставимы. То есть при значениях уровня натрия плазмы крови от 134 до 145 ммоль/л течение заболевания относительно благоприятное и уровень вероятной летальности минимальный. После уровня натрия плазмы в 150 ммоль/л на первые и третьи сутки за-

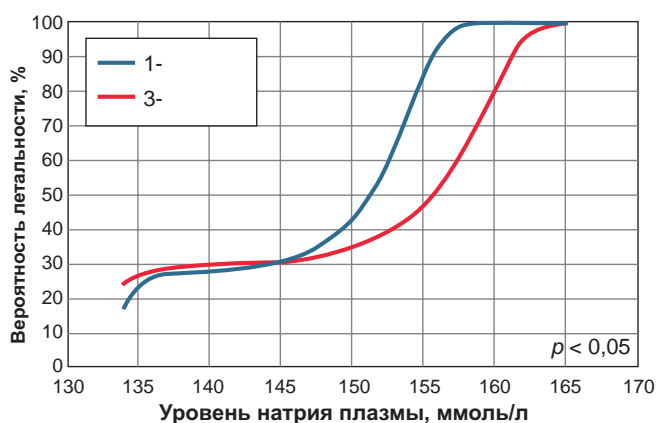


РИС. 2. Модель зависимости вероятной летальности от уровня натрия плазмы крови на 1-е и 3-и сутки от начала тяжелого ишемического инсульта

висимость вероятной летальности от уровня натрия плазмы крови статистически значимо различается ($p < 0,05$). Можно думать, что с третьих суток отмечается более высокая устойчивость пациентов к гипернатриемии. Вероятно, это объясняется включением механизмов компенсации в ответ на прогрессирование отека головного мозга и повышение внутричерепного давления. Критический уровень натрия плазмы крови, превышение которого ассоциируется со значительным увеличением риска летального исхода, для первых суток составляет 150 ммоль/л. Для третьих суток этот уровень составляет 156 ммоль/л.

При изучении зависимости вероятной летальности от уровня осмолярности плазмы крови для пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим патогенетическими подтипами ИИ были выявлены следующие закономерности (рис. 3). Кривые отражали стереотипные закономерности для обоих патогенетических подтипов ишемического инсульта. Однако было показано, что при одинаковых значениях уровня осмолярности плазмы крови в первые сутки от начала заболевания кардиоэмболические инсульты отличались худшим прогнозом и более высоким уровнем вероятной летальности. Для значений осмолярности плазмы крови от 270,0 до 280,0 мосмоль/л данные различия носят статистически достоверный характер ($p < 0,05$).

Наименьший уровень летальности соответствуют значениям осмолярности плазмы крови от 275 до 290 мосмоль/л. Причем колебания вероятной летальности для кардиоэмболического инсульта лежат в пределах 38,1–41,5 %, а для атеротромботического — 26,6–30,1 %. Пациенты в этой группе имеют грубый неврологический дефицит, но находятся в ясном сознании. Данные показатели осмолярности плазмы соответствуют нормальным и, соответственно, отличаются наименьшим уровнем вероятной летальности во всей исследуемой группе.

При достижении значений осмолярности плазмы крови 297 мосмоль/л начинается быстрый рост уровня вероятной летальности. Критическим как для кардиоэмболического, так и для атеротромботического патогенетических подтипов ишемического инсульта в первые сутки от начала заболевания является уровень осмолярности 297 мосмоль/л. С этих значений отмечается резкое

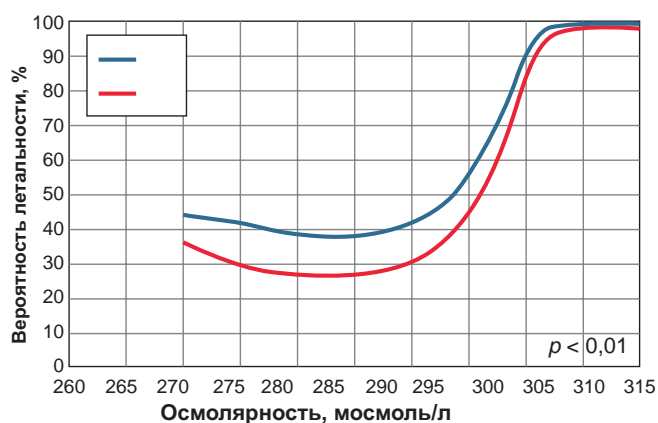


РИС. 3. Зависимость уровня вероятной летальности осмолярности плазмы крови для ишемического инсульта кардиоэмболического и атеротромботического подтипов

увеличение вероятности летального исхода. Причем различия между кривыми перестают быть статистически значимыми и становятся сопоставимыми для обоих патогенетических подтипов. С уровня осмолярности плазмы крови 303 мосмоль/л уровень вероятной летальности для обоих подтипов ишемического инсульта стремится к 100 %.

Важно, что и при гипоосмолярных состояниях летальность несколько выше, чем при норме. Но все-таки это увеличение менее значимое, чем при высоких значениях осмолярности плазмы. Вероятно, это связано с менее грубыми повреждениями диэнцефальной области при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона и центральном сольтеряющем синдроме в сравнении с несхарным диабетом.

Таким образом, согласно полученной модели ишемические инсульты кардиоэмболического патогенетического подтипа отличаются более тяжелым течением и более высоким уровнем вероятной летальности как при гипоосмолярных, так и при нормоосмолярных состояниях. Можно предположить, что процесс формирования электролитных нарушений у пациентов с инфарктом мозга обусловлен в первую очередь объемом и локализацией повреждения. При этом следует помнить, что тяжесть состояния у пациентов с кардиоэмболическим вариантом ИИ обусловлена не только непосредственным повреждением вещества головного мозга, но и состоянием сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Наиболее распространенным видом нарушений водно-электролитного гомеостаза у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом является гиперосмолярный синдром. Распространенность гипернатриемического гиперосмолярного синдрома не зависит от локализации и патогенетического подтипа инсульта, но коррелирует с его тяжестью. Данная тенденция наиболее выражена при сопутствующей гиповолемии. Гипоосмолярные синдромы уступают по распространенности гиперосмолярным синдромам и в меньшей степени влияют на исход заболевания.
2. Гипернатриемический гиперосмолярный синдром, развившийся у пациентов в дебюте тяжелого ишемического инсульта, является предиктором неблагоприятного исхода и ассоциируется с более высокой летальностью. При этом гипернатриемия, развивающаяся в более поздние сроки инсульта, в меньшей степени ассоциируется с неблагоприятным исходом. Критический уровень натрия плазмы крови, превышение которого ассоциируется со значительным увеличением риска летального исхода, для первых суток составляет 150 ммоль/л. Для третьих суток этот уровень составляет 156 ммоль/л. Критический уровень осмолярности плазмы крови для первых суток составляет 290 мосмоль/л, на третьи — 294,0 мосмоль/л. При этом снижение уровня антидиуретического гормона является предиктором неблагоприятного исхода.

3. Ишемический инсульт кардиоэмболического подтипа ассоциируется с более высоким риском летального исхода, чем ИИ атеротромботического подтипа, что особенно актуально при развитии гиперосмолярного синдрома со значениями осмолярности плазмы крови от 295 до 305 мосмоль/л в первые сутки от начала заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов. Ершов В.И. — научное руководство, редактирование статьи; Айжанова Л.А. — набор и обработка материала, написание статьи; Чирков А.Н. — набор и обработка материала, написание статьи; Назаров А.М. — набор и обработка материала, написание статьи; Гончар-Зайкин А.П. — набор и обработка материала, написание статьи.

ORCID авторов

Ершов В.И. — 0000-0001-7464-5539

Айжанова Л.А. — 0000-0002-7690-1935

Чирков А.Н. — 0000-0003-4368-832x

Назаров А.М. — 0000-0002-0860-4381

Гончар-Зайкин А.П. — 0000-0001-8566-6159

Литература/References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии. 2007; 107(6): 4–10. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active joint action. Journal of Neurology and Psychiatry. 2007; 107(6): 4–10. (In Russ)]
2. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал неврологии и психиатрии. 2014; 6: 63–69. [Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V. Analysis of epidemiological indicators of stroke according to territorial-population registers 2009–2012. Journal of Neurology and Psychiatry. 2014, 6: 63–69. (In Russ)]
3. Савин И.А., Попугаев К.А., Ошоров А.В. и др. Несхарный диабет в остром периоде субарахноидального кровоизлияния. Анестезиология и реаниматология. 2007; 2: 57–62. [Savin I.A., Popugaev K.A., Oshorov A.V. et al. Non-diabetes in the acute period of subarachnoid hemorrhage. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2007; 2: 57–62. (In Russ)]
4. Kambuan M.A.H.N., Sekeon S.A.S. Electrolyte disturbances among acute stroke patients in Manado, Indonesia. Global Journal Of Medicine And Public Health. 2014; 3(1).
5. Montaner J., Perea-Gainza M., Delgado P. et al. Etiologic Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes With Plasma Biomarkers. Stroke. 2008; 39(8): 2280–2287.
6. Balasubramanian A., Flareau D., Sourbeer J. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. Hospital Physician. 2007: 33–36.
7. Bhalla A., Sankaralingam S., Dundas R. et al. Influence of Raised Plasma Osmolality on Clinical Outcome After Acute Stroke. Stroke, 31(9): 2043–2048.
8. Rost N., Biffi A., Cloonan L., Chorba J. et al. Brain Natriuretic Peptide Predicts Functional Outcome in Ischemic Stroke. Stroke, 2012; 43(2): 441–445. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.629212.