

<https://doi.org/10.17116/neiro20198304118>

## Интрацистернальное введение верапамила для профилактики и лечения вазоспазма у больных после микрохирургического лечения аневризм сосудов головного мозга в остром периоде кровоизлияния

К.м.н. Ю.В. ПИЛИПЕНКО, М.Д. ВАРЮХИНА\*, д.м.н., проф., член-корр. Ш.Ш. ЭЛИАВА, д.м.н. О.Б. БЕЛОУСОВА, д.м.н. И.А. САВИН, к.м.н. Д.Н. ОКИШЕВ, к.м.н. К.Г. МИКЕЛАДЗЕ, д.м.н. О.Д. ШЕХТМАН, д.м.н. А.С. ХЕЙРЕДДИН, АН.Н. КОНОВАЛОВ, В.А. ГОРОЖАНИН, А.М. СПИРУ, к.м.н. Н.В. КУРДЮМОВА, Т.Ф. ТАБАСАРАНСКИЙ, А.И. БАРАНИЧ, Е.В. ВИНОГРАДОВ

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Представлены первые результаты интрацистернального введения верапамила для профилактики и лечения церебрального вазоспазма (ЦВС) у пациентов в остром периоде субарахноидальных кровоизлияний (САК) после микрохирургического клипирования аневризм сосудов головного мозга.

**Цель исследования** — оценка безопасности метода пролонгированной интрацистернальной инфузии верапамила (ИИВ).

**Материал и методы.** За период с мая 2017 г. по декабрь 2018 г. в исследование включены 42 пациента, которым клипированы аневризмы передних отделов виллизиева круга. Большинство пациентов (78,6%) оперированы в первые 6 сут после САК. Каждому пациенту в одну из базальных цистерн устанавливался тонкий силиконовый катетер, через который осуществлялась инфузия верапамила. Обязательным условием была установка наружного вентрикулярного дренажа и вскрытие конечной пластинки. Суточная доза верапамила варьировала от 25 до 50 мг препарата, разведенного в 200—400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Показанием к применению метода ИИВ являлось наличие одного из факторов: оценка по шкале Hunt—Hess от III до V, по шкале Fisher 3 или 4 балла, ангиографически подтвержденный ЦВС до операции.

**Результаты.** Процедура ИИВ проводилась от 2 до 5 суток. Средняя доза верапамила составила  $143,5 \pm 41,2$  мг. Дополнительно при наличии ангиографически подтвержденного ЦВС, сопровождающегося клиническими проявлениями, 14 (33,4%) пациентам производилось интраартериальное введение верапамила в несколько этапов, с индивидуальным подбором дозы препарата. Формирование новых церебральных ишемических очагов вазоспастического генеза отмечено только у 1 (2,4%) пациентки. Инфекционных интракраниальных осложнений не отмечалось. Средний срок катамнеза составил  $297,6 \pm 156,1$  дня. Отдаленные исходы лечения, оцениваемые по модифицированной шкале Рэнкина от 0 до 2 баллов, отмечались у 83,3% пациентов. Исходов в вегетативный статус и летальных исходов не было. Частота ликвородинамических нарушений, а также эпилептического синдрома не превышала таковую среди пациентов с САК, по данным литературы.

**Заключение.** В исследовании подтверждена безопасность пролонгированной ИИВ. Эффективность метода, сравнительно с другими методами лечения ЦВС, требует дальнейшего изучения. Первые результаты выглядят достаточно обнадеживающими: отмечен низкий процент формирования новых очагов церебральной ишемии и отсутствие летальных исходов, связанных с ней. У пациентов с выраженным ЦВС эффективность метода ИИВ увеличивается при комбинации с интраартериальным введением верапамила.

*Ключевые слова:* церебральные аневризмы, САК, клипирование, церебральный вазоспазм, церебральная ишемия, верапамил.

## Intracisternal administration of verapamil for the prevention and treatment of vasospasm in patients after microsurgical treatment of cerebral aneurysms in the acute period of hemorrhage

YU.V. PILIPENKO, M.D. VARYUKHINA\*, SH.SH. ELIABA, O.B. BELOUSOVA, I.A. SAVIN, D.N. OKISHEV, K.G. MIKELADZE, O.D. SHEKHTMAN, A.S. KHEYREDDIN, AN.N. KONOVALOV, V.A. GOROZHANIN, A.M. SPIRU, N.V. KURDYUMOVA, T.F. TABASARANSKY, A.I. BARANICH, E.V. VINOGRADOV

Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia

The first results of intracisternal administration of verapamil for the prevention and treatment of cerebral vasospasm (CVS) in patients in the acute period of subarachnoid hemorrhage (SAH) after microsurgical clipping of cerebral aneurysms are presented.

**Objective** — safety assessment of the method of prolonged intracisternal infusion (PII) of verapamil.

**Material and methods.** Over the period from May 2017 to December 2018, 42 patients were included in the study, who underwent clipping of aneurysm of the anterior segments of the Willis circle. Most patients (78.6%) were operated during the first 6 days after SAH. For each patient, a thin silicone catheter was installed, through which verapamil was infused. A prerequisite was the installation of external ventricular drainage and opening of the lamina terminalis. The daily dosage of verapamil varied from 25 to 50 mg of the drug diluted in 200—400 ml of isotonic sodium chloride solution. The indication for the use of the PII method was the presence of one of the following factors: a score on the Hunt—Hess scale from III to V, 3 or 4 points on the Fisher scale, confirmed angiographically by the CVS before the operation.

**Results.** The PII procedure was performed from 2 to 5 days. The average dose of verapamil was  $143.5 \pm 41.2$  mg additionally, in the presence of an angiographically confirmed CVS accompanied by clinical manifestations, 14 (33.4%) patients received intra-arterial injection of verapamil in several stages, with individual selection of the drug dose. The formation of new cerebral ischemic foci of vasospastic genesis was observed in only 1 (2.4%) patient. No infectious intracranial complications were noted. The average follow-up period was  $297.6 \pm 156.1$  days. Long-term treatment outcomes, assessed by a modified Rankin scale from 0 to 2 points, were observed in 83.3% of patients. There were no outcomes such as vegetative status and no deaths. The frequency of liquorodynamic disorders, as well as epileptic syndrome did not exceed that among patients with SAH according to the literature.

**Conclusion.** The study has confirmed the safety of prolonged PII. The efficacy of the method, compared with other methods for CVS treatment requires further investigation. The first results look quite promising: the observation shows a low percentage of new foci of cerebral ischemia and the absence of deaths associated with it. In patients with severe CVS, the efficacy of the PII method is increased when combined with intra-arterial administration of verapamil.

*Keywords:* cerebral aneurysms, SAH, clipping, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, verapamil.

#### Список сокращений

ВЧД — внутричерепное давление  
ИИВ — интрацистернальная инфузия верапамила  
КТ — компьютерная томография  
ЛСК — линейная скорость кровотока  
МШР — модифицированная шкала Рэнкина

НВД — наружный вентрикулярный дренаж  
САК — субарахноидальное кровоизлияние  
СМА — средняя мозговая артерия  
ТКДГ — транскраниальная ультразвуковая доплерография  
ЦВС — церебральный вазоспазм

## Введение

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) и последующие церебральные вазоспазм (ЦВС) и ишемия мозга остаются одними из основных причин высокой инвалидизации и смертности пациентов, перенесших разрыв церебральной аневризмы. Существующие методы профилактики и лечения ЦВС, такие как пероральное и внутривенное введение вазодилататоров, баллонная и медикаментозная ангиопластика, могут быть эффективны в отдельных случаях, но не являются универсальными для всех пациентов [1–3].

При микрохирургическом лечении аневризм в остром периоде САК для профилактики ЦВС рекомендуется широкая арахноидальная диссекция и санация базальных цистерн от сгустков крови [4, 5]. Широкое распространение для санации базальных цистерн получил метод интратекального введения фибринолитиков [6–9]. Однако этот метод может быть эффективен только при раннем применении (начало терапии не позднее 48 ч с момента САК) [8]. Кроме того, возможны геморрагические осложнения, особенно у пациентов, перенесших микрохирургические операции [10].

В ряде работ продемонстрированы обнадеживающие результаты лечения ЦВС при интратекальном введении вазодилататоров. Наибольшую распространенность для этих целей получили препараты из группы блокаторов кальциевых каналов: никардипин и нимодипин [11, 12]. В экспериментах на животных и в клинических сериях было продемонстрировано, что метод является относительно безопасным и эффективным в отношении снижения частоты ЦВС и осложнений, связанных с ним [7, 13–16].

В НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с 2012 г. у пациентов с выраженным ангиографическим ЦВС применяется селективное интраартериальное

введение верапамила в спазмированные сосуды [17]. Это позволяет в ряде случаев предотвратить церебральную ишемию и избежать развития тяжелых неврологических нарушений. К ограничениям метода относятся его дискретность (как правило, 1 процедура в день) и ограниченный период спазмолитического эффекта. Кроме того, ежедневные эндоваскулярные операции, кратность которых может достигать 6–8, являются дорогостоящими.

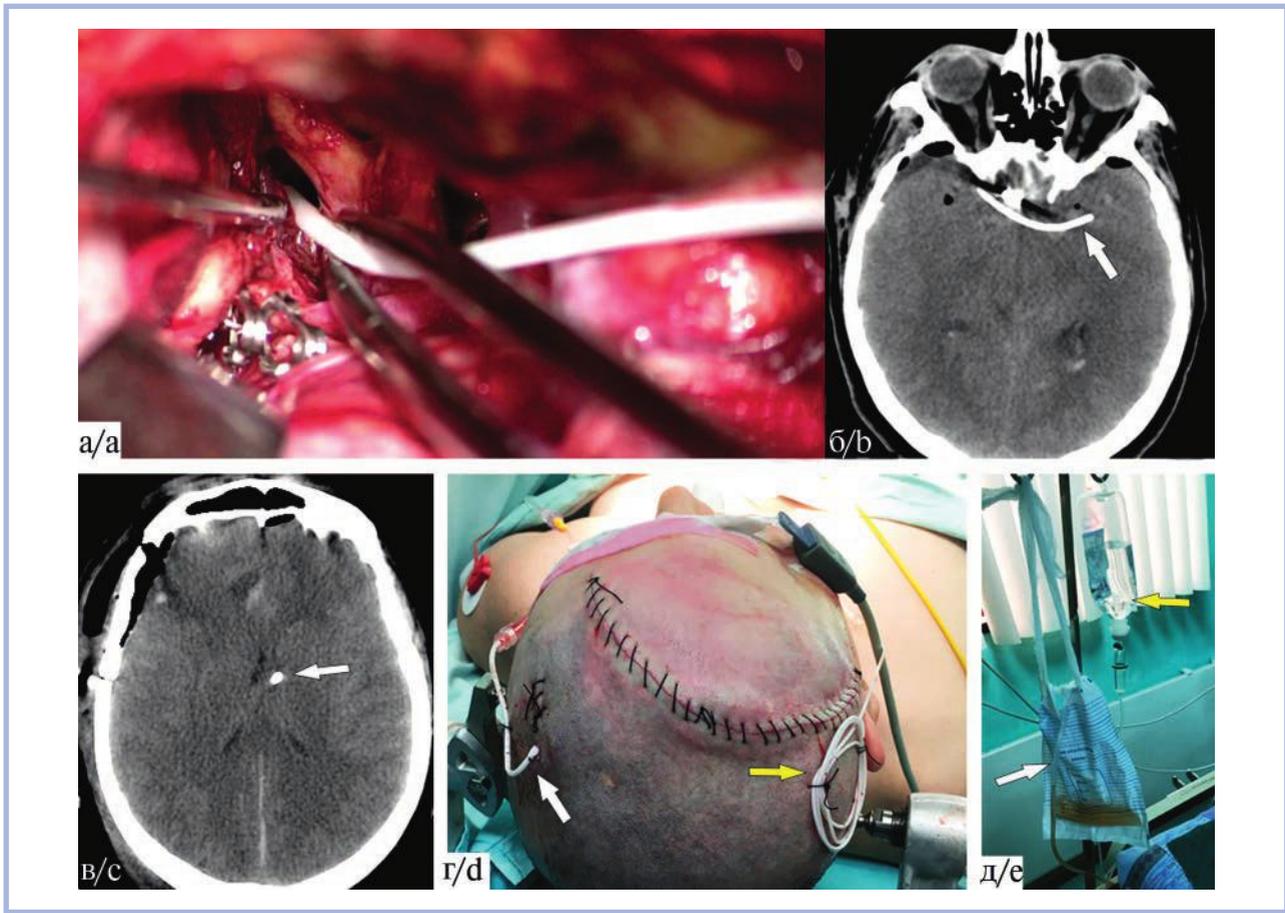
На основании мирового опыта по интрацистернальному введению фибринолитических и вазодилатирующих препаратов и положительного опыта лечения ЦВС с помощью интраартериального введения верапамила, в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко разработан и внедряется в клиническую практику метод интрацистернальной инфузии верапамила (ИИВ) для профилактики и лечения ЦВС у пациентов, перенесших микрохирургические операции по поводу аневризм головного мозга в остром периоде САК.

Цель исследования — определить безопасность метода ИИВ, применяемого для профилактики и лечения ЦВС аневризматического генеза.

## Материал и методы

### Описание методики

В ходе микрохирургической операции после убедительного выключения из кровотока разорвавшейся аневризмы и санации доступных базальных цистерн от сгустков крови в одну из цистерн (хиазмальную или сильвиевой щели) устанавливался тонкий силиконовый катетер (наружный диаметр и длина которого составляли 1,5 мм и 80 см соответственно). Выбор цистерны зависел от расположения аневризмы, а также от локализации и выраженности визу-



**Рис. 1.** Система для интрацистеральной инфузии.

а — установка в ходе операции тонкого силиконового катетера в контралатеральную силвиевую цистерну; б — КТ головного мозга: конец катетера в силвиевой (контралатеральной) цистерне слева; в — КТ головного мозга: конец наружного вентрикулярного дренажа в переднем роге левого бокового желудочка (указан стрелкой); г — вид головы пациента: наружный вентрикулярный дренаж указан белой стрелкой, цистернальный катетер указан желтой стрелкой; д — вид у изголовья кровати: резервуарный мешок наружного вентрикулярного дренажа указан белой стрелкой, капельная (приточная) система указана желтой стрелкой.

ально регистрируемого в ходе операции вазоспазма. После установки катетера операционная рана послойно ушивалась, катетер выводился через контрапертуру и фиксировался к коже. В асептических условиях к катетеру подключалась капельная система для интрацистеральной инфузии (рис. 1).

В качестве вазодилатирующего препарата в нашей серии использовался верапамил. Препарат вводился в следующем разведении: 25—50 мг верапамила (в виде раствора 2,5 мг/мл) на 200—400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Скорость введения препарата контролировалась инфузоматом и составляла от 9 до 18 мл/ч.

Для профилактики гидроцефалии, отека мозга и повышения внутричерепного давления (ВЧД) на фоне введения дополнительного объема жидкости в интракраниальное пространство выполнялись: вскрытие в ходе операции конечной пластинки (*lamina terminalis*), обеспечивающее дополнительное сообщение базальных цистерн с желудочковой системой мозга,

и установка в передний рог бокового желудочка наружного вентрикулярного дренажа (НВД). НВД всегда устанавливался из стандартной точки Кохера в контралатеральный боковой желудочек до краниотомии и выключения аневризмы. Чаще в качестве НВД использовались катетеры из силикона с наружным диаметром 2 мм и наличием боковых отверстий в концевой части. Более широкие вентрикулярные катетеры (диаметром 3 мм) использовались при внутрижелудочковых кровоизлияниях, что снижало вероятность обтурации дренажа сгустками крови.

ИИВ проводилась непрерывно при условии, что НВД был постоянно открыт и функционировал корректно.

Все пациенты, которым проводилась ИИВ, находились в отделении нейрореанимации, где круглосуточно осуществлялся мониторинг витальных функций. Динамическая оценка состояния пациентов включала неврологический осмотр, транскраниальную доплерографию (ТКДГ) и при наличии показа-

ний компьютерную томографию (КТ) или церебральную ангиографию. В зависимости от полученных результатов принималось решение о продолжении или прекращении ИИВ, а также об изменении концентрации вводимого препарата.

Мы целенаправленно не проводили ИИВ более 5 сут с момента операции, чтобы не увеличивать риск интракраниальных инфекционных осложнений. Антибактериальная терапия применялась только в качестве профилактики, непосредственно в день операции (цефазолин 2,0 г в/в за 40 мин до разреза и через 6 ч после первого введения). При отсутствии клинических и лабораторных признаков инфекционного процесса дополнительная антибактериальная терапия в период ИИВ не проводилась.

ИИВ ранее 5 сут с момента операции завершалось при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента и без нарастания ЦВС по данным инструментальных методов исследования, фиксируемых как минимум в течение 2 сут.

#### Характеристика пациентов

С мая 2017 г. по декабрь 2018 г. в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко процедура пролонгированной (от 2 до 5 сут) ИИВ проведена 42 пациентам после операций клипирования разорвавшихся церебральных аневризм. Каждый случай применения метода рассматривался на заседании врачебной комиссии Центра нейрохирургии и был одобрен локальным этическим комитетом. У всех пациентов и их родственников получено согласие на оперативное лечение, объяснены риски естественного течения болезни, операции и проводимых методов лечения.

Показанием к применению метода ИИВ являлось наличие хотя бы одного из следующих факторов:

- состояние по шкале Hunt—Hess от III до V при поступлении в стационар;
- оценка по шкале Fisher 3 или 4 балла;
- ангиографически подтвержденный ЦВС до операции, независимо от степени выраженности.

Дооперационные противопоказания к применению метода ИИВ:

- наличие аллергических реакций к препаратам из группы блокаторов кальциевых каналов;
- подтвержденная беременность;
- возраст до 18 лет.

Критерии включения в исследуемую группу:

- не более 14 сут после аневризматического САК;
- убедительное микрохирургическое выключение разорвавшейся аневризмы;
- вскрытие конечной пластинки;
- установка НВД;
- установка цистернального катетера;
- продолжительность ИИВ более 24 ч с момента операции.

Из исследуемой группы исключены 7 пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде (в те-

чение 1-х суток) удалена система для ИИВ. Причиной тому послужили: дислокация цистернального катетера, вызванная двигательной активностью пациентов ( $n=3$ ), отсутствие тока ликвора по НВД ( $n=2$ ), стойкая внутричерепная гипертензия с показателями ВЧД более 20 мм рт.ст. ( $n=2$ ).

В исследуемую группу вошли 16 (38,1%) мужчин и 26 (61,9%) женщин, средний возраст которых составил  $51,6 \pm 9,19$  года (медиана 52 года). Наибольшее число пациентов ( $n=33$ ) в нашей серии были прооперированы в первые 6 сут с момента кровоизлияния.

Во всех 42 случаях аневризмы, послужившие причиной кровоизлияния, были локализованы в передних отделах виллизиева круга: в области передней мозговой — передней соединительной артерии — 22 случая, внутренней сонной артерии — 13, средней мозговой артерии (СМА) — 7.

Показаниями для проведения церебральной ангиографии являлись: систолическая линейная скорость кровотока (ЛСК) в М1-сегменте СМА, по данным ТКДГ, более 240 см/с или суточный прирост ЛСК более 50 см/с; появление очагового неврологического дефицита; снижение уровня бодрствования; технические препятствия для достоверной оценки скорости кровотока на основании ТКДГ.

ЦВС в зависимости от степени сужения артерии, по данным ангиографии, разделен на легкий (сужение до 30% от диаметра сосуда), умеренный (30—60%) и выраженный (более 60%) [18]. Ранее было установлено, что сужение СМА при ЦВС более 70% прогностически неблагоприятно в отношении формирования церебральной ишемии [17]. Такую степень сужения артерии мы обозначили как критическую. Расчет степени сужения СМА производили в процентах относительно среднестатистического диаметра артерии, который составляет 4 мм [19]. При анализе данных ТКДГ в расчет принимались максимальные значения пиковых (систолических) скоростей в М1-сегменте СМА. Индекс Линдегарда и средняя скорость кровотока не всегда подлежали достоверной оценке, поэтому в данной работе они не анализировались.

Критериями оценки эффективности метода ИИВ являлись:

- отсутствие новых очагов церебральной ишемии, связанных с ЦВС;
- отсутствие расширения зон уже имеющихся очагов церебральной ишемии, связанных с ЦВС;
- клиническое состояние пациентов через 2—4 нед. после операции, оцениваемое по модифицированной шкале Рэнкина (МШР);
- клиническое состояние пациентов в отдаленном послеоперационном периоде (более 3 мес), оцениваемое по МШР.

Катамнез изучен у всех пациентов в сроки от 68 до 597 дней (2,6 и 19,6 мес соответственно). Средний срок катамнеза составил 297,6 дня ( $9,8 \text{ мес} \pm 156,1$  дня), медиана — 287 дней (9,4 мес).

## Результаты

Всем 42 пациентам выполнены микрохирургическое клипирование разорвавшейся аневризмы и прямая аспирация сгустков крови из ипсилатеральных хиазмальной и сильвиевой цистерн. Дополнительно для санации межножковой цистерны у 16 пациентов произведено вскрытие мембраны Лилиековиста. Санация контралатеральных хиазмальной и частично сильвиевой цистерн произведена в 9 случаях.

В 2 случаях в ходе основной операции произведено клипирование неразорвавшихся аневризм контралатерального каротидного бассейна. У 7 из 9 пациентов с множественными аневризмами проведение ИИВ на фоне неразорвавшихся аневризм других бассейнов не сопровождалось их увеличением (по данным контрольной ангиографии) или разрывом.

Ход основной микрохирургической операции в 6 (14,3%) случаях был осложнен интраоперационным разрывом аневризмы.

Декомпрессивная трепанация черепа была проведена 7 (16,7%) пациентам.

Инвазивный контроль ВЧД в послеоперационном периоде проводился у 11 пациентов. У этих больных на фоне функционирующего НВД, наружной декомпрессивной трепанации и в ряде случаев других методов снижения ВЧД (возвышенного положения головы, осмотерапии, глубокой медикаментозной седации) удавалось поддерживать значения ВЧД не выше 20 мм рт.ст. на протяжении всего периода лечения.

Доза верапамила для интрацистернальной инфузии за весь курс варьировала от 50 до 255 мг (среднее значение  $143,5 \pm 41,2$  мг), объем раствора составлял от 220 до 1200 мл (среднее значение  $725 \pm 202,4$  мл).

В течение 1—2 сут после операции ИИВ проводилась 5 пациентам. В этих случаях причины прекращения ИИВ были вынужденными и чаще были связаны с дисфункцией НВД (у 3 пациентов).

У 37 пациентов ИИВ проводилась в течение 3—5 сут после операции. У 33 (89,2%) пациентов из них процедура прекращена в связи с отсутствием нарастания ЦВС, по данным ТКДГ, и отсутствием его клинических проявлений. В 2 случаях ИИВ прекращена на 3-и сутки после операции в связи с появлением раневой ликвореи: катетер был удален, на место его выхода наложены швы. В 2 других случаях, несмотря на сохраняющийся ЦВС, по данным ТКДГ, цистернальный катетер был удален через 5 сут после операции с целью минимизации риска возникновения инфекционных осложнений.

Церебральная ангиография была выполнена в послеоперационном периоде 23 (54,8%) пациентам.

Дополнительно при наличии ангиографически подтвержденного ЦВС, сопровождающегося клиническими проявлениями, 14 (33,4%) пациентам производилось интраартериальное введение верапами-

ла в несколько этапов, с индивидуальным подбором дозы препарата. Количество процедур варьировало от 2 до 6, суммарные (на все бассейны) интраартериальные дозы верапамила за курс колебались от 70 до 255 мг, среднее значение —  $161,4 \pm 82,7$  мг.

В среднем срок стационарного лечения пациентов составил  $19,2 \pm 9,5$  дня (медиана 16 дней).

При выписке функциональный статус большинства пациентов (24 человека, 57,2%) соответствовал 1—2 баллам по МШР, что подразумевало отсутствие признаков инвалидности или легкие ее проявления. С признаками инвалидизации (3—4 балла по МШР) были выписаны 16 (38,1%) пациентов. У 2 (4,8%) пациентов состояние при выписке соответствовало вегетативному статусу (5 баллов по МШР). Летальных исходов не было.

В отдаленном периоде наблюдения (более 3 мес) хорошие исходы (0—2 балла по МШР) составили 83,3% ( $n=35$ ). Двое пациентов, выписанных в вегетативном статусе, восстановились до 4 баллов по МШР (рис. 2).

### *Группа пациентов, которым проводилась только ИИВ*

В группу пациентов, которым проводилась только ИИВ, без дополнительного интраартериального введения верапамила, вошли 28 человек. Степень тяжести состояния и кровоизлияния по шкалам Hunt—Hess и Fisher в данной группе приведены в табл. 1 и 2.

Пациенты этой группы были прооперированы в среднем в срок 4,4 сут после САК (от 1 до 12 дней). Средняя длительность ИИВ составила 3,5 дня (от 2 до 5). Средняя доза верапамила за весь курс составила  $141,8 \pm 39$  мг. У 3 (10,7%) из 28 пациентов прекращение ИИВ было вынужденным.

Максимальные значения систолической ЛСК по М1-сегменту СМА за весь период лечения в данной группе имели разброс от 150 до 300 см/с, среднее значение —  $207,3 \pm 40,6$  см/с, медиана — 192,5 см/с. Церебральная ангиография была выполнена 9 пациентам. В 1 случае наблюдался легкий спазм М1-сегмента СМА, в 1 случае — выраженный спазм более 60%. У остальных 7 пациентов определялся умеренно выраженный ЦВС — от 30 до 60%. Критического сужения СМА более 70% в данной группе не было.

Ранние и отдаленные исходы в группе пациентов с изолированной ИИВ представлены на рис. 3.

Клинический пример применения изолированной ИИВ представлен на рис. 4. Пациентка оперирована на 2-е сутки после САК. Ее состояние оценивалось как IV стадия по Hunt—Hess. В ходе операции клипированы билатеральные аневризмы СМА из левостороннего птерионального доступа. В течение 4 дней проводилась ИИВ. Суммарная доза верапамила составила 180 мг. Катетер и НВД удалены на 5-е сутки. Состояние при выписке на 15-е сутки соответствовало 2 баллам по МРШ, через 1 год — 0 баллов по МРШ.



Рис. 2. Исходы лечения в раннем и отдаленном послеоперационных периодах у пациентов с применением ИИВ.

Таблица 1. Предоперационное состояние по шкале Hunt—Hess в группах с изолированным и комбинированным послеоперационным введением верапамила

Стадия по Hunt—Hess	Виды лечения		Всего, абс. (%)
	изолированное ИИВ, абс. (%)	комбинированное лечение (ИИВ + ИВВ), абс. (%)	
I	—	—	—
II	4 (9,5)	—	4 (9,5)
III	10 (23,8)	8 (19,1)	18 (42,9)
IV	13 (31,0)	5 (12,0)	18 (42,9)
V	1 (2,4)	1 (2,4)	2 (4,8)
Всего	28 (66,7)	14 (33,3)	42 (100)

Таблица 2. Степень выраженности кровоизлияния по шкале Fisher в группах с изолированным и комбинированным послеоперационным введением верапамила

Тяжесть кровоизлияния по Fisher	Виды лечения		Всего, абс. (%)
	изолированное ИИВ, абс. (%)	комбинированное лечение (ИИВ + ИВВ), абс. (%)	
1	—	—	—
2	2 (4,8)	—	2 (4,8)
3	15 (35,7)	8 (19,1)	23 (54,8)
4	11 (26,2)	6 (14,3)	17 (40,5)
Всего	28 (66,7)	14 (33,3)	42 (100)

*Группа пациентов, которым проводилось комбинированное введение верапамила*

У 14 пациентов ИИВ дополнялась интраартериальным введением верапамила. Как правило, это происходило в тех случаях, когда микрохирургическое клипирование аневризмы производилось на фоне уже существующего ЦВС, и мы придерживались агрессив-

ной тактики предупреждения развития отсроченной церебральной ишемии. Нами отмечено, что при интрацестернальном введении верапамил оказывал вазодилатирующее действие преимущественно на сосуды основания мозга, в то время как к дистальным отделам церебральных артерий он проникал хуже. Таким образом, ИИВ у ряда пациентов с выраженным пери-

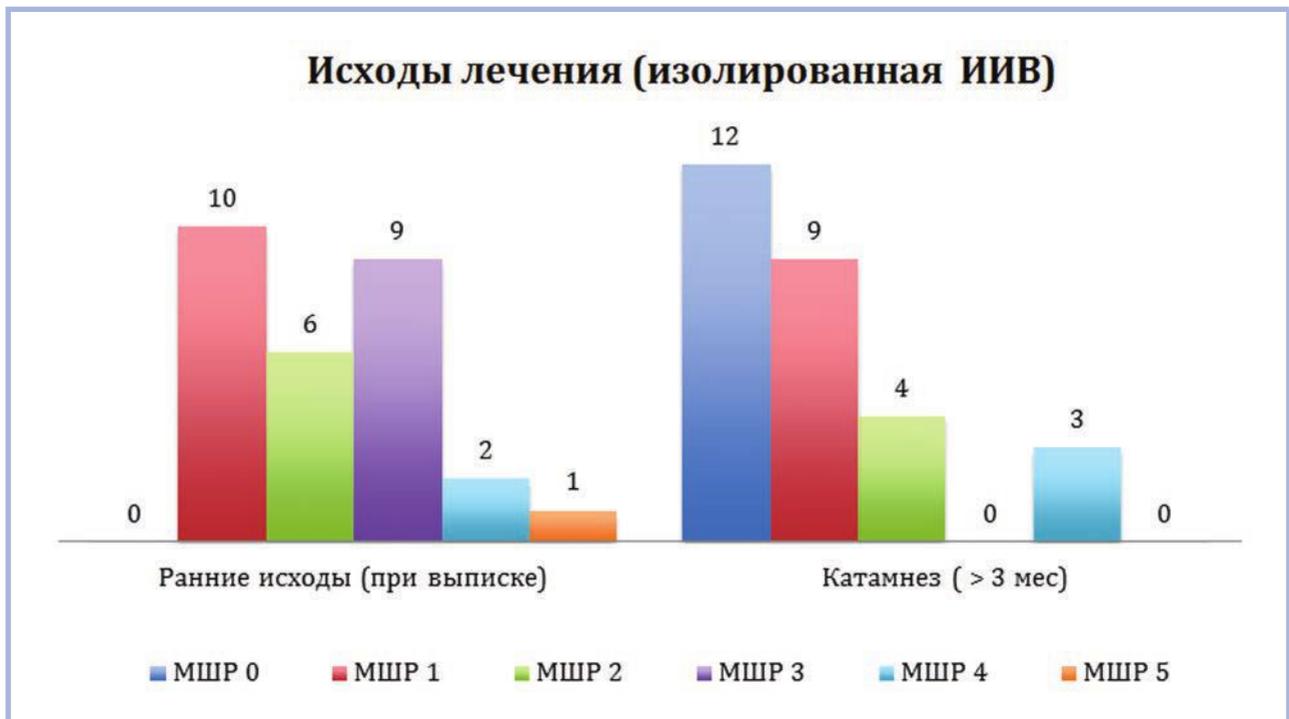


Рис. 3. Исходы лечения в раннем и отдаленном послеоперационных периодах у пациентов, которым проводилась только ИИВ.

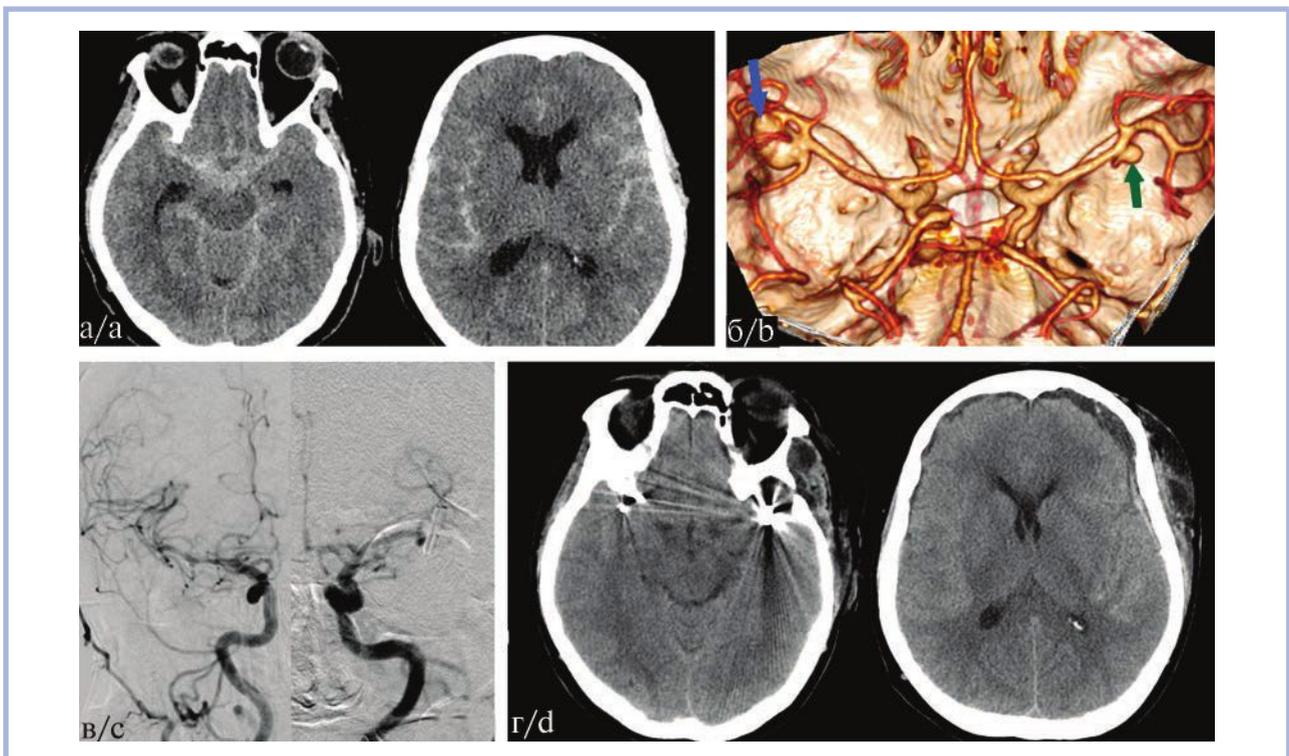
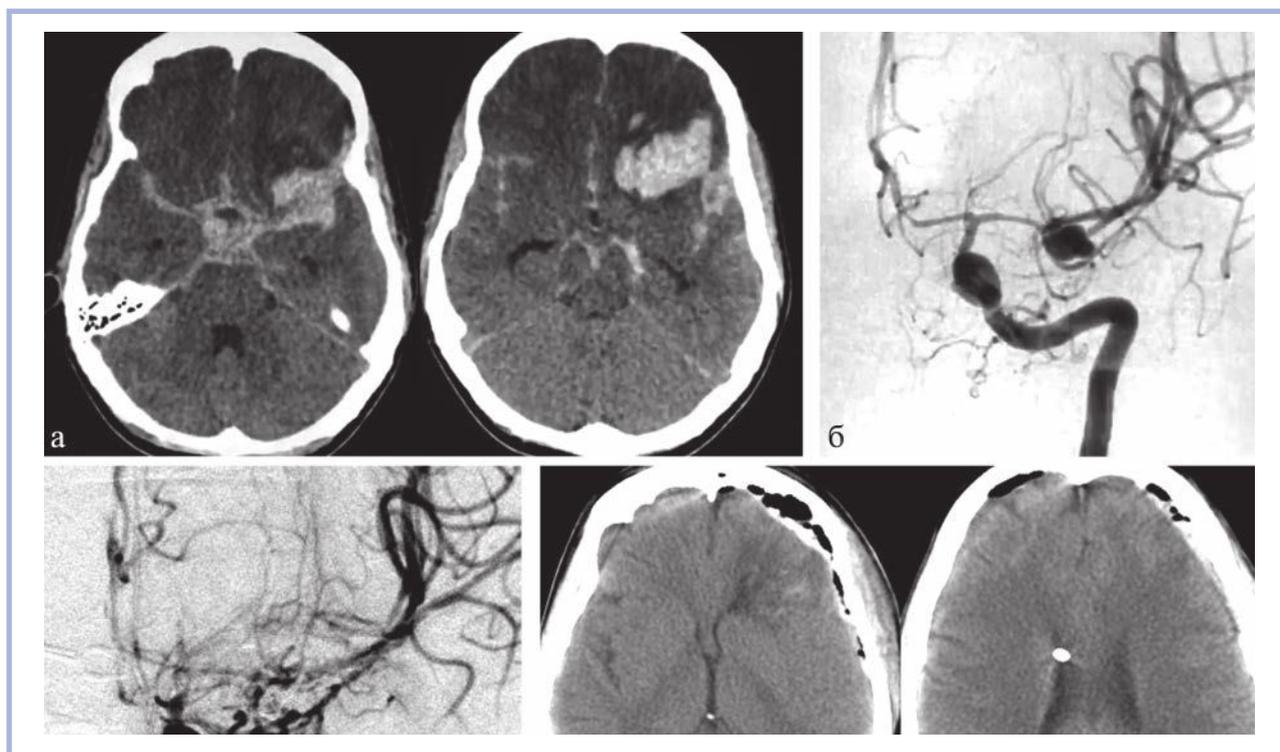


Рис. 4. Пациентка К., 65 лет.

а — КТ головного мозга до операции: массивное САК (Fisher 3); б — КТ-ангиография: разорвавшаяся аневризма СМА слева (синяя стрелка) и неразорвавшаяся аневризма СМА справа (зеленая стрелка); в — церебральная ангиография на 4-е сутки после операции: отсутствие выраженного ЦВС; г — КТ головного мозга на 7-е сутки после операции: отсутствие ишемических очагов.



**Рис. 5.** Исходы лечения в раннем и отдаленном послеоперационных периодах у пациентов, которым проводилось комбинированное введение (интрацистернальное и интраартериальное) верапамила.

ферическим (дистальнее М1-сегмента) ЦВС мы дополняли интраартериальным введением верапамила.

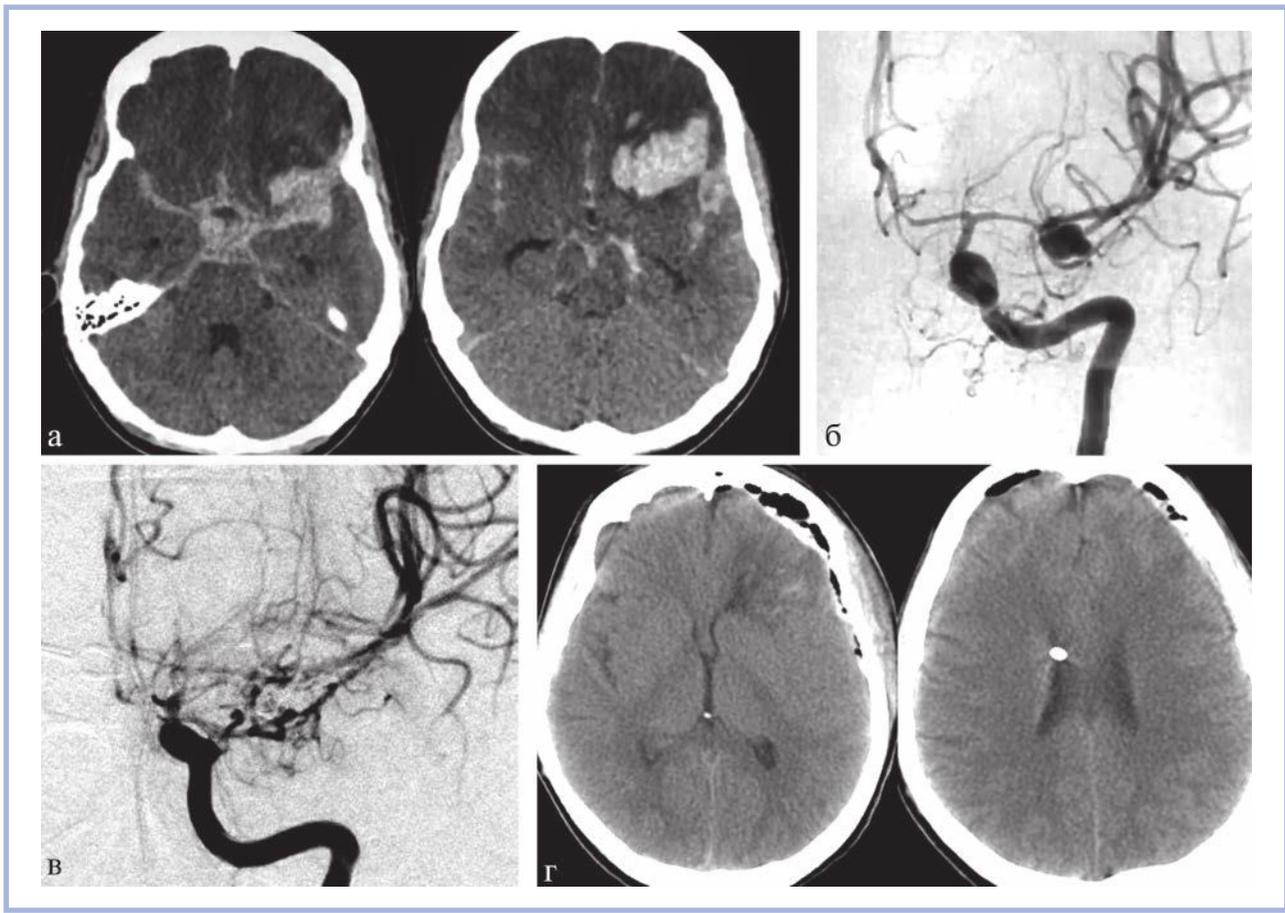
В среднем в этой группе пациенты были прооперированы в срок 4,7 сут (от 1 до 8 дней) после САК. Средняя продолжительность ИИВ — 3,6 дня (от 2 до 5 дней). Средняя доза ИИВ составила  $148,6 \pm 45,4$  мг. У 6 (42,9%) из 14 пациентов прекращение ИИВ было вынужденным. Оценка по шкалам Hunt—Hess и Fisher в данной группе также указана в табл. 1 и 2. Значения максимальных систолических скоростей кровотока, по данным ТКДГ, варьировали от 160 до 360 см/с; среднее значение систолической скорости кровотока в М1-сегменте СМА —  $259,6 \pm 66,5$  см/с, медиана — 300 см/с.

Максимальная выраженность ЦВС в данной группе, определяемая по ангиографии, ни у одного пациента не соответствовала легкому спазму. У 8 (57,1%) пациентов спазм оценивался как умеренный и у 6 (42,9%) — как выраженный. Критический ЦВС (более 70%) имел место в 2 (14,3%) случаях. Исходы лечения в данной группе представлены на рис. 5.

В клиническом примере, представленном на рис. 6, пациентка поступила в стационар на 5-е сутки после САК. Состояние по Hunt—Hess оценено как III стадия (с учетом дооперационного ЦВС на ангиограммах). В этот же день ей были проведены операция клипирования шейки аневризмы СМА слева, удаление внутримозговой гематомы левой лобной доли, санация базальных цистерн, установка цистер-

нального катетера, установка НВД в передний рог правого бокового желудочка. Сразу после операции начата процедура ИИВ с дозой верапамила 50 мг/сут. Несмотря на проводимое лечение, на 2-е сутки после операции появились преходящие нарушения движений в правых конечностях и нарушение речи. При церебральной ангиографии диагностирован критический ЦВС в левом каротидном бассейне, по поводу которого дополнительно начат курс интраартериального введения верапамила. За весь курс пациентке введено 255 мг верапамила интрацистернально и 320 мг (6 процедур) — интраартериально. Это была самая большая индивидуальная суммарная доза препарата в нашей группе. Осложнений лечения, связанных с комбинированным введением 575 мг верапамила, не отмечалось. У больной удалось предотвратить формирование ишемических церебральных очагов. Она выписана из стационара на 13-е сутки после операции. В неврологическом статусе речевых и двигательных расстройств не было, сохранялись умеренно выраженные когнитивные расстройства (2 балла по МШР). Через 8 мес симптоматика полностью регрессировала (0 баллов по МШР).

Среди наших пациентов с ИИВ исходы лечения, а также потребность в дополнительном интраартериальном введении верапамила существенно различались в зависимости от сроков проведения микрохирургического клипирования аневризмы.



**Рис. 6.** Пациентка К., 28 лет.

а — КТ головного мозга на 2-е сутки после кровоизлияния: массивное САК и гематома левой лобной доли (Fisher 4); б — левосторонняя каротидная ангиография на 4-е сутки после кровоизлияния: определяются аневризма СМА слева и выраженный ЦВС внутренней, передней и средней мозговых артерий слева; в — ангиография на 2-е сутки после операции (7-е сутки после кровоизлияния): определяется критический (более 70%) ЦВС сосудов левого каротидного бассейна; г — КТ головного мозга на 7-е сутки после операции: отсутствие ишемических церебральных очагов.

#### *Группа пациентов, прооперированных с 1-х по 3-и сутки после САК*

Среди всех пациентов, прооперированных с 1-х по 3-и сутки после САК включительно (17 человек), ни у одного больного не было отмечено появления ишемических очагов, связанных с ЦВС.

Ангиографическая диагностика ЦВС была выполнена 6 пациентам: у всех был диагностирован умеренный ЦВС в СМА со значениями от 30 до 60%.

Трем (17,7%) больным проведен курс дополнительного интраартериального лечения верапамилом.

Исходы лечения в данной группе представлены на **рис. 7**. Ни одного пациента, исход лечения которого соответствовал бы 5 баллам по МШР, не наблюдалось.

#### *Группа пациентов, прооперированных с 4-х по 8-е сутки после САК*

У 11 (55%) из 20 пациентов, вошедших в эту группу, проводилось дополнительное интраартериальное введение верапамила. У 2 пациенток отмечено формирование ишемических очагов, связанных с ЦВС. При этом в одном наблюдении очаг начал формиро-

ваться еще до операции, в другом отмечено появление новых очагов, несмотря на комбинированное введение верапамила.

В данной группе умеренный вазоспазм у пациентов, которым выполнялась ЦАГ, выявлялся намного чаще — в 53,3% случаев. У 1 (6,7%) пациента был диагностирован легкий вазоспазм и у 40% — выраженный ЦВС. Критический ЦВС (более 70%) был диагностирован в 2 (13,3%) случаях.

Исходы лечения данных пациентов представлены на **рис. 8**.

#### *Группа пациентов, прооперированных с 9-х по 12-е сутки после САК*

Всего в период с 9-х по 12-е сутки после САК были прооперированы 5 пациентов. Среди них в 1 случае при поступлении по данным КТ был выявлен ишемический очаг, связанный с ЦВС. Ни у одного пациента в данной группе не было отмечено появления новых очагов ишемии на фоне проводимого лечения, а также не требовалось комбинации ИИВ с интраартериальным введением верапамила.

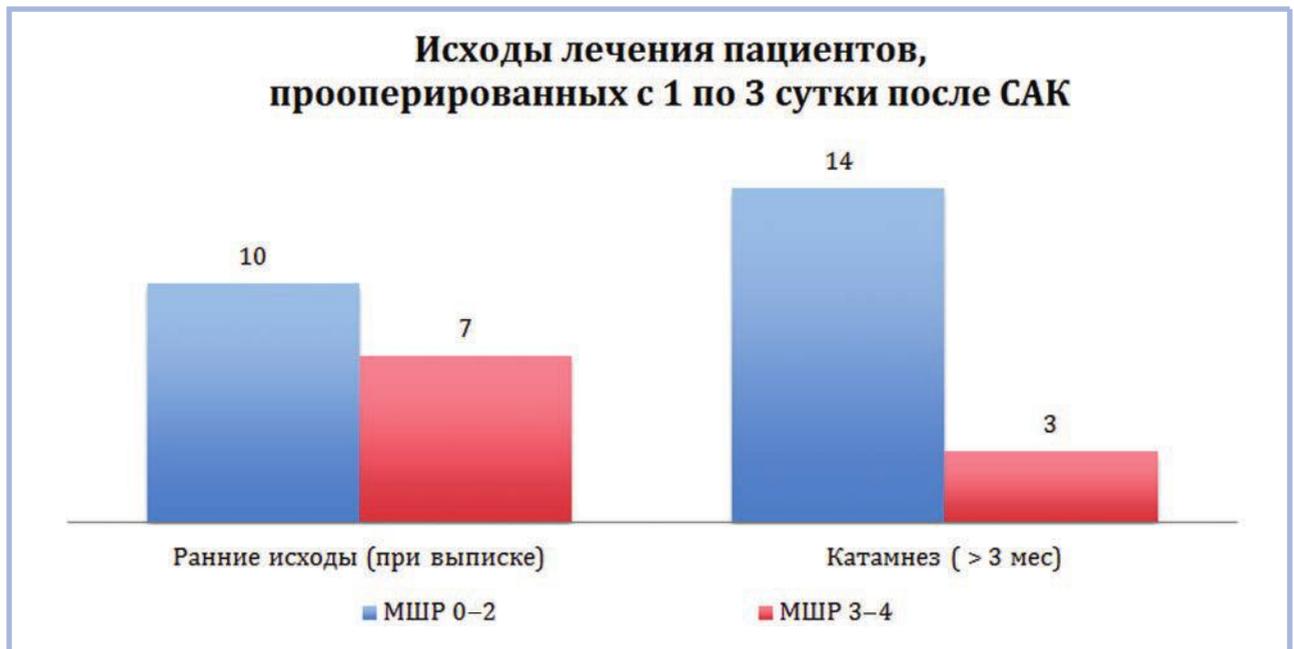


Рис. 7. Исходы лечения в ближайшем и отдаленном периодах у пациентов, прооперированных с 1-х по 3-и сутки после САК.



Рис. 8. Исходы лечения в ближайшем и отдаленном периодах у всех пациентов, прооперированных с 4-х по 8-е сутки после САК.

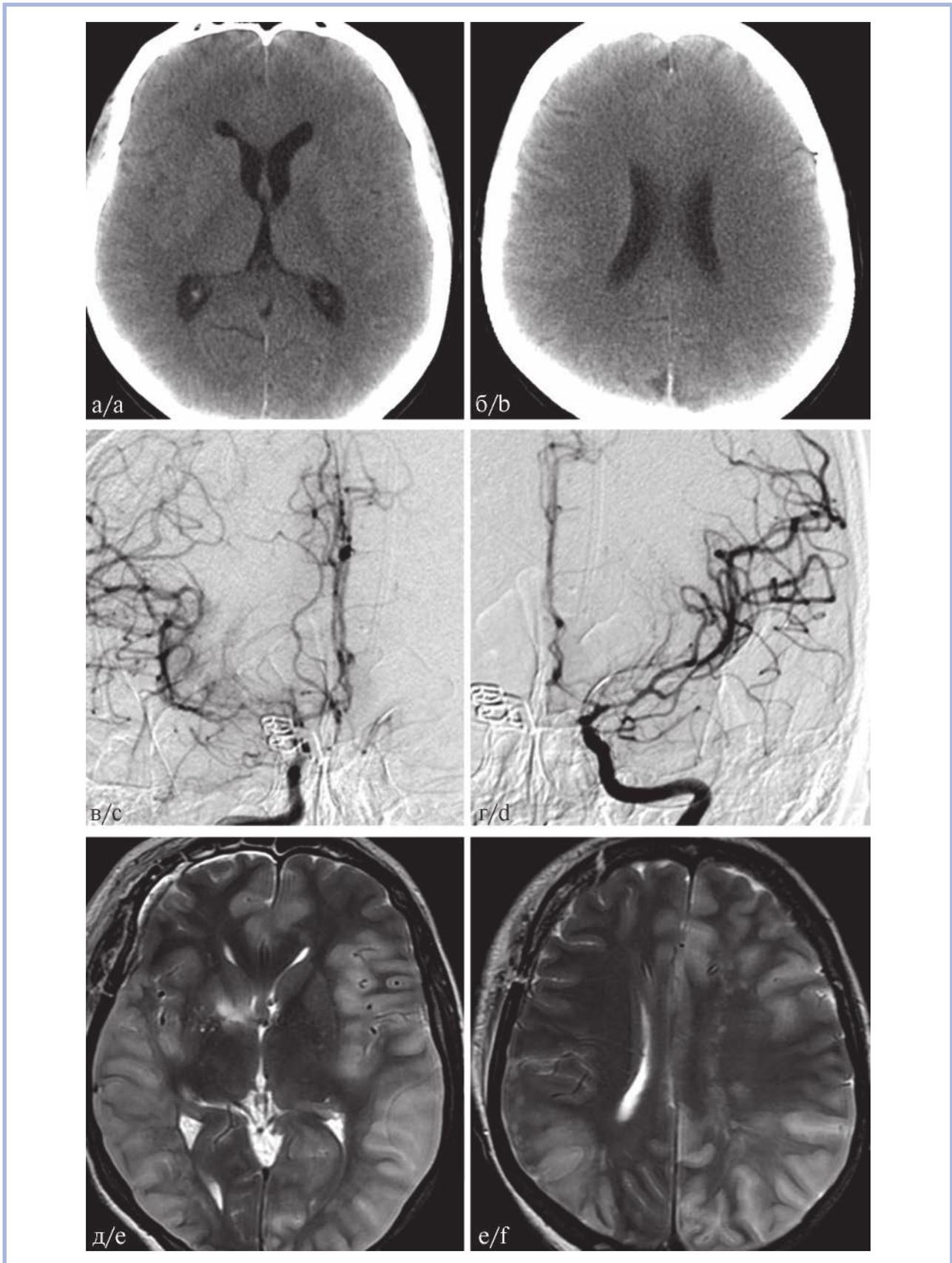
Ангиография выполнялась всего 2 пациенткам, и максимальные степени спазма М1-сегмента СМА составили 41,2 и 51,8% соответственно.

Согласно данным катамнеза, исходы у всех пациентов этой группы соответствовали 0–2 баллам по МРШ и расценивались как хорошие.

#### Осложнения

Формирование новых очагов ишемии отмечено только у 1 (2,4%) пациентки (рис. 9). Она поступила

в состоянии IV стадии по Hunt—Hess (в глубоком оглушении, без речевых и двигательных нарушений). Максимальное значение систолической ЛСК до операции по ТКДГ составило 270 см/с. Пациентка оперирована в день поступления, на 8-е сутки после САК. Ухудшение состояния наблюдалось в раннем послеоперационном периоде и проявлялось углублением нарушения сознания. Критический ЦВС по данным церебральной ангиографии был у нее диагностирован уже в 1-е сутки после операции, после



**Рис. 9.** Пациентка 3., 44 лет. Аневризма внутренней сонной артерии справа.

а, б — КТ головного мозга перед операцией, на 8-е сутки после САК: ишемических очагов не отмечается; в, г — церебральная ангиография на 9-е сутки САК (1-е сутки после операции клипирования аневризмы): критический ЦВС в бассейнах СМА слева и справа; д, е — МРТ головного мозга в режиме T2 на 16-е сутки после САК (8-е сутки после операции): множественные очаги ишемии в обоих полушариях головного мозга.

Таблица 3. Причины выраженной инвалидизации пациентов на 2–4-й неделе после операции

Причина	Пациенты (4–5 баллов по МШР)
Церебральная ишемия, связанная с ЦВС	1
Церебральная ишемия, связанная с хирургическими осложнениями	3
Первичное повреждение мозга после кровоизлияния	2
Всего	6

чего начато комбинированное лечение верапамилом. Суммарная доза препарата составила 325 мг. Лечение не смогло предотвратить формирования множественных очагов церебральной ишемии в обоих полушариях. Пациентка выписана с оценкой 5 баллов по МШР. При катamnестическом опросе через полтора года ее состояние улучшилось и стало соответствовать 4 баллам по МШР.

Столь раннее ухудшение состояния больной, несмотря на проводимое комбинированное введение верапамила, мы связываем с тем, что в момент операции пациентка уже находилась в состоянии острой церебральной ишемии. КТ головного мозга в стандартных режимах, проведенная перед вмешательством, не позволила зафиксировать ишемические очаги.

Всего отсроченная ишемия, связанная с ЦВС, имела место у 3 (7,1%) пациенток и у 2 из них была верифицирована по результатам КТ головы уже при поступлении в стационар.

Инфекционных интракраниальных осложнений ни у одного пациента в исследуемой группе не отмечено.

За период лечения у 2 (4,8%) пациентов был зарегистрирован единичный судорожный приступ. В одном случае генерализованный эпилептический приступ произошел на 2-е сутки проводимой ИИВ, что послужило причиной прекращения процедуры. В другом случае кратковременная потеря сознания и судороги развились на фоне интраартериального введения верапамила при комбинированном применении препарата. В последующем повторения приступов у этих пациентов не отмечалось. Формирования эпилепсии в отдаленном периоде у других пациентов также не выявлено.

Формирование выраженной постгеморрагической гидроцефалии отмечено у 5 (11,9%) из 42 пациентов. Во всех случаях проведены ликворшунтирующие операции, которые улучшили неврологический статус пациентов.

Причины выраженной инвалидизации (4–5 баллов по МШР) на 2–4-й неделе после операции приведены в табл. 3.

## Обсуждение

Интерес к интратекальному введению вазодилаторов при ЦВС существует многие годы [20]. В мировой литературе [12, 21–23] описаны клинические

серии пациентов, которым проводилось интратекальное введение никардипина, нимодипина, сульфата магния, нитропруссид натрия и т.д.

Интратекальное введение блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения ЦВС обладает рядом преимуществ по сравнению с его внутрисосудистым введением: концентрация препарата в зоне интереса выше за счет более низкой степени разведения в цереброспинальной жидкости по сравнению с объемом циркулирующей крови; препарат не подвергается метаболической инактивации при прохождении через печень, и таким образом не утрачивает своей эффективности; отсутствие выраженного системного влияния делает возможным интратекальное применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с нестабильной гемодинамикой.

В эксперименте было показано, что снижение объемного кровотока в спазмированных сосудах и патологические структурные перестройки эндотелиального и субэндотелиального слоев сосудистой стенки вследствие перенесенного кровоизлияния, такие как гиперплазия и фиброз, могут затруднять доставку вазодилаторов к гладкомышечным клеткам при внутривенном или интраартериальном введении. При отсутствии препятствий со стороны субарахноидального пространства в виде кровяных сгустков рыхлая адвентиция оказывается более проницаемой для лекарственного препарата по сравнению с его внутрисосудистым действием [20].

Помимо влияния на сердечную проводимость и гладкую мускулатуру сосудов, блокаторы кальциевых каналов, и в частности, верапамил, обладают нейропротективными свойствами: это связывают с прямым воздействием на кальциевые каналы в нейронах, блокированием избыточного тока катионов кальция в клетки, и таким образом предотвращением активации нейронального апоптоза и церебральной ишемии. Кроме того, верапамил подавляет чрезмерную активацию микроглии и снижает активность воспалительных процессов в ЦНС, что также благоприятно сказывается на функциональных исходах [15, 25–27].

Особенность разработанного нами метода заключается в том, что интрацистернальное введение препарата было постоянным в течение всего курса. Это, на наш взгляд, имело преимущество в сравнении с дробным введением. При определении средней суточной дозы в 25–50 мг верапамила для интрацистернальной инфузии мы взяли за основу опыт введения этого препарата в спазмированные сосуды эндова-

скулярным путем [17]. Объем изотонического раствора NaCl, использовавшегося в качестве растворителя, подбирался эмпирически. Мы не исключаем, что, помимо вазодилатирующего действия, у пациентов в исследуемой группе мог присутствовать эффект санации цистерн основания от продуктов распада крови за счет функционирования приточно-отточной системы, что, вероятно, также может иметь положительный эффект.

Полученные данные показали, что предложенная система введения и выведения дополнительных объемов жидкости в интракраниальное пространство в большинстве случаев функционирует на протяжении всего курса лечения (3–5 дней).

В то же время функционирование системы зависит от многих составляющих: корректного положения цистернального катетера и НВД, адекватного функционирования НВД в условиях вентрикулярного кровоизлияния и др. Именно в связи с нарушением данных положений мы не смогли провести ИИВ у 7 пациентов, которым процедура была показана. У 9 пациентов по причинам дисфункции катетеров и высокого риска их инфицирования не был проведен полный курс ИИВ, в связи с чем у 6 пациентов потребовалось дополнительное применение методики интраартериального введения верапамила.

Длительное нахождение катетеров в цистернах и желудочках мозга может стать причиной интракраниальных инфекционных осложнений, поэтому все манипуляции, связанные как с установкой системы для ИИВ, так и с ее обслуживанием, должны проводиться в предельно стерильных условиях. При раневой ликворее необходимо как можно скорее провести хирургическую обработку раны с наложением дополнительных швов и совместно с реаниматологами и эпидемиологом решить вопрос о продолжении или прекращении ИИВ, а также о необходимости дополнительной антибактериальной терапии.

Методика ИИВ противопоказана больным со стойким повышением ВЧД, превышающим 20 мм рт.ст. Если внутричерепная гипертензия связана с первичным повреждением мозга при САК и/или внутримозговой гематомой, высока вероятность, что при ранней операции (удалении внутримозговой гематомы, наружной декомпрессивной трепанации черепа и установке НВД) проблему повышения ВЧД удастся решить, и это не помешает проведению ИИВ. С другой стороны, если стойкая внутричерепная гипертензия связана с отеком мозга на фоне сформировавшейся церебральной ишемии, проведение ИИВ может быть нецелесообразно. Вопрос о возможности уменьшения зоны формирующейся ишемии на фоне ИИВ в комбинации с интраартериальным введением верапамила требует дальнейшего изучения.

Среди других гипотетических осложнений, которые могут ухудшать состояние больного, следует выделить эпилептический синдром и гидроцефалию.

На основании данных литературы [28–30], частота развития эпилептического синдрома после аневризматического САК составляет 4–12%. Хроническая постгеморрагическая гидроцефалия, обуславливающая необходимость ликворошунтирующих операций у больных с разрывами аневризм, встречается в 17–21% случаев [31–33]. В исследуемой группе у 2 (4,8%) пациентов отмечались однократные генерализованные эпилептические приступы. Вентрикулоперитонеальное шунтирование проведено в 11,9% случаев. Таким образом, при описываемом нами методе частота эпилепсии и нарушений ликвородинамики не превышала среднестатистических значений у пациентов с САК аневризматического генеза.

В данном исследовании мы также можем проследить тенденции в отношении влияния метода ИИВ на формирование ишемических очагов. По данным литературы [34, 35], частота ангиографически регистрируемого ЦВС при аневризматическом САК составляет 49–67%, из которых  $\frac{1}{3}$  случаев приходится на выраженный ЦВС. Ишемические очаги вазоспастического генеза формируются у 29–33% пациентов с разрывами церебральных аневризм [34–36]. Основными предикторами ЦВС и связанной с ним ишемии являются более выраженные степени кровоизлияния и тяжести состояния больных, оцениваемые по общепринятым классификациям Hunt–Hess, WFNS, Fisher и др. [37, 38].

В нашей группе состояние при поступлении в стационар у 85,8% пациентов соответствовало III–IV стадии по Hunt–Hess и у 95,3% — 3–4-й степени по Fisher. При этом, несмотря на то что большинство больных, включенных в исследуемую группу, имели высокие риски неблагоприятного исхода, очаги церебральной ишемии, связанные с ЦВС, были зарегистрированы только в 7,1% случаев. Формирование новых ишемических очагов на фоне лечения отмечено только у 1 (2,4%) пациентки.

Методика ИИВ была более эффективной в качестве превентивной меры в отношении формирования ЦВС и церебральной ишемии у пациентов, оперированных в ранние сроки (1–3-и сутки) после САК.

У ряда пациентов с выраженным и периферическим ЦВС, прооперированных на 4–8-е сутки после САК, ИИВ дополнялась этапным интраартериальным введением верапамила. Последний метод хорошо зарекомендовал себя в нашей клинике в течение последних лет [17]. Увеличение общей (интрацистернальной и интраартериальной) дозы введенного верапамила у таких пациентов не привело к увеличению числа церебральных и других осложнений.

При изучении мировой литературы мы не встретили клинических серий, где в качестве вазодилатора для интрацистернальной инфузии использовался верапамил. Использование препарата в ситуациях, не предусмотренных инструкцией по его применению

(off-label), всегда накладывает дополнительную ответственность на медицинский персонал и саму клинику, где проводится такое лечение. Именно поэтому каждый случай применения методики ИИВ рассматривался и утверждался на заседании врачебной комиссии Центра, а предварительный протокол лечения был одобрен локальным этическим комитетом.

На данном этапе исследования безопасности и эффективности ИИВ мы не можем рекомендовать широкое использование данного метода в других стационарах, особенно в клиниках с небольшим опытом лечения аневризматического САК, а также имеющих неблагоприятную эпидемиологическую обстановку в отношении госпитальных инфекций.

Проведение дальнейшего исследования с набором большой группы пациентов и формированием группы сравнения позволит сделать более достоверные выводы в отношении профилактики и лечения ЦВС на основании разработанного протокола.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mees SMD, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, Van Den Bergh WM, Vermeulen M, Van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(2):514-515. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.496802>
- ëPolin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, Kassell NF. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 2000;92(2):284-290. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.2.0284>
- Mazumdar A, Rivet DJ, Derdeyn CP, Cross DT, Moran CJ. Effect of intrathecal verapamil on the diameter of vasospastic intracranial arteries in patients with cerebral vasospasm. *Neurosurgical Focus*. 2006;21(3):1-5. <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.3.15>
- Ota N, Matsukawa H, Kamiyama H, Tsuboi T, Noda K, Hashimoto A, Kamada K. Preventing cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with aggressive cisternal clot removal and nicardipine. *World Neurosurgery*. 2017;107:630-640. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.088>
- de Aguiar PHP, Barros I, Paiva BL, Simm RF. Removal of clots in subarachnoid space could reduce the vasospasm after subarachnoid hemorrhage. In: *Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage*. 2013;91-93. Springer, Vienna. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_20)
- Kramer AH, Fletcher JJ. Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocritical Care*. 2011;14(3):489-499. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9429-z>
- Yamada K, Yoshimura S, Enomoto Y, Yamakawa H, Iwama T. Effectiveness of combining continuous cerebrospinal drainage and intermittent intrathecal urokinase injection therapy in preventing symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *British Journal of Neurosurgery*. 2008;22(5):649-653. <https://doi.org/10.1080/02688690802256373>
- Kinouchi H, Ogasawara K, Shimizu H, Mizoi K, Yoshimoto T. Prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by intraoperative cisternal fibrinolysis using tissue-type plasminogen activator combined with continuous cisternal drainage. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2004;44(11):569-577.
- Siler DA, Gonzalez JA, Wang RK, Cetas JS, Alkayed NJ. Intracisternal administration of tissue plasminogen activator improves cerebrospinal fluid flow and cortical perfusion after subarachnoid hemorrhage in mice. *Translational Stroke Research*. 2014;5(2):227-237. <https://doi.org/10.1007/s12975-014-0329-y>
- Sasaki T, Ohta T, Kikuchi H, Takakura K, Usui M, Ohnishi H, Kondo A, Tanabe H, Nakamura J, Yamada K, Kobayashi N, Ohashi Y. A phase II clinical trial of recombinant human tissue-type plasminogen activator against cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1994;35(4):597-605. <https://doi.org/10.1227/00006123-199410000-00004>
- Thomé C, Seiz M, Schubert GA, Barth M, Vajkoczy P, Kasuya H, Schmiedek P. Nicardipine pellets for the prevention of cerebral vasospasm. In: *Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm*. 2011;209-211. Springer, Vienna. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0356-2\\_38](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0356-2_38)
- Hänggi D, Besoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Feasibility and safety of intrathecal nimodipine on posthaemorrhagic cerebral vasospasm refractory to medical and endovascular therapy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008;110(8):784-790. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.05.001>
- Onal MB, Civelek E, Kircelli A, Solmaz I, Ugurel S, Narin F, Isikay I, Bilginer B, Yakupoglu H. Comparison of nimodipine delivery routes in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an experimental study in rabbits. In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. 2011. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0356-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0356-2_5)
- Cook JD, Kan S, Ai J, Kasuya H, Loch Macdonald R. Cisternal Sustained Release Dihydropyridines for Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurovasc Res*. 2012. <https://doi.org/10.2174/156720212800410894>
- Akkaya E, Evran Ş, Çalıř F, Çevik S, Hanımođlu H, Seyithanođlu MH, Katar S, Karatař E, Koçyiđit A, Sađlam MY, Hatibođlu MA, Kaynar MY. Effects of Intrathecal Verapamil on Cerebral Vasospasm in Experimental Rat Study. *World neurosurgery*. 2019. Jul;127:e1104-e1111. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.050>
- Hamada JI, Kai Y, Morioka M, Yano S, Mizuno T, Hirano T, Kazekawa K, Ushio U. Effect on Cerebral Vasospasm of Coil Embolization Followed by Microcatheter Intrathecal Urokinase Infusion Into the Cisterna Magna: A Prospective Randomized Study. *Stroke*. 2003.Nov;34(11):2549-54. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000094731.63690.FF>
- Микеладзе К.Г., Окишев Д.Н., Белоусова О.Б., Коновалов А.Н., Пилипенко Ю.В., Хейреддин А.С., Агеев И.С., Шехтман О.Д., Курдюмова Н.В., Табасаранский Т.Ф., Окишева Е.А., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б. Интраартериальное введение верапамила для профилактики и лечения церебрального ангиоспазма после САК вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени НН Бурденко*. 2018;82(4):23-31. Mikeladze KG, Okishev DN, Belousova OB, Kononov AN, Pilipenko YuV, Kheireddin AS, Ageev IS, Shekhtman OD, Kurdyumova NV, Tabasaranskiy TF, Okisheva EA, Eliava ShSh, Yakovlev SB. Intra-arterial administration of verapamil for prevention and treatment of cerebral angiospasm after SAH due to cerebral aneurysm rupture. *Zh.Vopr Neurokhirurgii im NN Burdenko*. 2018. <https://doi.org/10.17116/neiro201882423>
- Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, Lawton MT, Hetts SW. Endovascular treatment of medically refractory cerebral

## Заключение

Метод пролонгированной ИИВ является безопасным, не увеличивает риск интракраниальных инфекционных осложнений, частоту формирования гидроцефалии и развития эпилепсии.

Клиническая эффективность методики сравнительно с другими методами лечения ЦВС требует дальнейшего изучения. Первые результаты, продемонстрированные в данной серии наблюдений, выглядят достаточно обнадеживающими: отмечены низкий процент формирования новых очагов церебральной ишемии и отсутствие летальных исходов, связанных с ней.

У пациентов с выраженным ЦВС эффективность метода ИИВ увеличивается при комбинации с интраартериальным введением верапамила.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

- vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(10):1911-1916. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2183>
19. Müller HR, Brunhölzl C, Radü EW, Buser M. Sex and side differences of cerebral arterial caliber. *Neuroradiology*. 1991;33(3):216-6. <https://doi.org/10.1007/BF00588220>
  20. Zhang YP, Shields LBE, Yao TL, Dashti SR, Shields CB. Intrathecal treatment of cerebral vasospasm. *J of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(8):1201-1211. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.04.005>
  21. Goodson K, Lapointe M, Monroe T, Chalela JA. Intraventricular nicardipine for refractory cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*. 2008;8(2):247-252.
  22. Mori K, Yamamoto T, Nakao Y, Osada H, Hara Y, Oyama K, Esaki T. Initial clinical experience of vasodilatory effect of intra-cisternal infusion of magnesium sulfate for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2009;49(4):139-145. <https://doi.org/10.2176/nmc.49.139>
  23. Agrawal A, Patir R, Kato Y, Chopra S, Sano H, Kanno T. Role of intraventricular sodium nitroprusside in vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A 5-year prospective study with review of the literature. *Minimally Invasive Neurosurg*. 2009;52(01):5-8. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085454>
  24. Liu Y, Lo YC, Qian L, Crews FT, Wilson B, Chen HL, Wu HM, Chen SH, Wei K, Lu RB, Ali S, Hong JS. Verapamil protects dopaminergic neuron damage through a novel anti-inflammatory mechanism by inhibition of microglial activation. *Neuropharmacology*. 2011;60(2-3):373-380. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.10.002>
  25. Maniskas ME, Roberts JM, Aron I, Fraser JF, Bix GJ. Stroke neuroprotection revisited: Intra-arterial verapamil is profoundly neuroprotective in experimental acute ischemic stroke. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*. 2015;36(4):721-730. <https://doi.org/10.1177/0271678X15608395>
  26. Fraser JF, Maniskas M, Trout A, Lukins D, Parker L, Stafford WL, Bix GJ, Alhajeri A, Roberts J. Intra-arterial verapamil post-thrombectomy is feasible, safe, and neuroprotective in stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2017;37(11):3531-3543. <https://doi.org/10.1177/0271678X17705259>
  27. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg*. 1990;73(1):18-36. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.1.0037>
  28. Raper DMS, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly ES. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review of outcomes. *World Neurosurg*. 2013;79(5-6):682-690. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.08.006>
  29. Huttunen J, Kurki MI, von und zu Fraunberg M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Immonen A, Jääskeläinen JE, Kälviäinen R. Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based, long-term follow-up study. *Neurology*. 2015;84(22):2229-2237. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001643>
  30. Rincon F, Gordon E, Starke RM, Buitrago MM, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KA, Frontera J, Seder DB, Palestrant D, Connolly ES, Lee K, Mayer SA, Badjatia N. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 2010;113(4):774-780. <https://doi.org/10.3171/2010.2.jns09376>
  31. Gruber A, Reinprecht A, Bavinszki G, Czech T, Richling B. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1999;44(3):503-509.
  32. O'Kelly CJ, Kulkarni A V., Austin PC, Urbach D, Wallace MC. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. *J Neurosurg*. 2009;111(5):1029-1035. <https://doi.org/10.3171/2008.9.jns08881>
  33. Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1994;1(1):19-26. [https://doi.org/10.1016/0967-5868\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0967-5868(94)90005-1)
  34. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. 2011;110(1):5-6. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1_1)
  35. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, Atkinson JLD, Wijedicks EF. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(8):1862-1866. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000133132.76983.8e>
  36. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higgashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogliviv CS, Patel AB, Thompson BJ, Vespa P. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-1737. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
  37. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*. 2013. <https://doi.org/10.1159/000346087>
  38. Diringner MN, Bleck TP, Hemphill JC, Menon D, Shutter L, Vespa P, Bruder N, Connolly Jr.ES, Citerio G, Gress D, Hänggi D, Hoh B, Lanzino G, Le Roux P, Rabinstein A, Schmutzhard E, Stocchetti N, Suarez JI, Treggiari M, Tseng MY, Vergouwen MDI, Wolf S, Zipfel G. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. *Neurocritical Care*. 2011;15(2):211. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9>

Поступила 08.05.19

Received 08.05.19

## Комментарий

Проведенная авторами работа является крайне актуальной в современной нейрохирургической практике. Проблеме церебрального сосудистого спазма (СС) у пациентов с разрывом аневризм посвящено значительное количество исследований. Сосудистый спазм следует рассматривать как многофакторный процесс, возникающий вследствие попадания крови в субарахноидальное пространство. В связи с этим, по нашему мнению, борьба с сосудистым спазмом должна быть комплексной и сочетать в себе комбинацию различных методов, воздействующих на разные звенья патогенеза.

Из наиболее распространенных методов борьбы с этим грозным осложнением можно назвать системное применение антагонистов кальциевых каналов, санацию базальных цистерн (удаление сгустков крови, дренирование цистерн, интрацистернальное введение фибринолитиков), использование баллонной и химиоангиопластики, применение антиагрегантов. Было бы полезно, чтобы авторы рассматривали не только зарубежные исследования по профилактике СС и ишемии головного мозга, но и российские исследования по этой теме.

Авторы представили интересный опыт интратекального применения верапамила в клинической практике профилак-

тики и лечения СС у пациентов с разрывом церебральных аневризм. В основе методики лежит локальное воздействие блокаторов кальциевых каналов на стенку интракраниальных артерий в субарахноидальном пространстве. Наиболее интересным и удачным, как нам кажется, следует считать идею комбинации различных методов борьбы с СС: интратекального применения верапамила и использования химиоангиопластики. Однако оба метода воздействуют на одно звено патогенеза — увеличение внутриклеточной концентрации кальция в гладкомышечных клетках интракраниальных артерий. По нашему мнению, в основе борьбы с СС должен лежать принцип комбинации различных методов, которые воздействуют на разные звенья патогенеза. Авторы представили ценный и актуальный опыт. Комбинирование интрацистернального введения вазодилаторов с другими способами профилактики и лечения спазма (санацией базальных цистерн, антиагрегантной терапией, использованием донаторов оксида азота, магнесии и т.п.) позволит потенцировать терапевтический эффект методик. Такой подход к терапии спазма может стать основным для проведения крупных многоцентровых исследований в данном направлении.

А.В. Природов (Москва)

# мобильное приложение **ViDAL® Неврология**

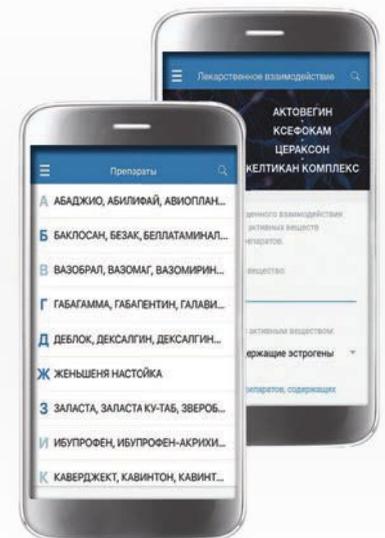
VIDAL Неврология - справочник для врачей-неврологов и врачей общей практики.

Полная информация по препаратам, используемым в неврологии, проверка лекарственного взаимодействия и удобный поиск!

## Мобильное приложение VIDAL Неврология -

- Полные описания препаратов, используемых в неврологии
- Проверка лекарственного взаимодействия
- Описание активных веществ
- Указатель фармакологических групп
- Информация о производителях
- Новости медицины и фармации
- Удобный сквозной поиск по разделам приложения

Приложение не требует постоянного доступа к сети Интернет



Чтобы скачать приложение, введите **VIDAL Неврология** в поиске Apple Store или Google Play или отсканируйте QR-код



[www.vidal.ru](http://www.vidal.ru)

Зарегистрируйтесь на нашем сайте [www.vidal.ru](http://www.vidal.ru) и получите доступ к полезной информации для специалистов:

- Полные тексты описаний лекарственных препаратов
- Бесплатное скачивание электронных справочников VIDAL
- Возможность использования мобильных приложений VIDAL
- Алгоритмы ведения пациентов для врачей различных специальностей
- Данные наиболее актуальных клинических исследований
- Рассылка новостей VIDAL, медицины, фармации и здравоохранения, анонсы мероприятий для специалистов

