

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.831-005

Е.Т. Серикканов, Д. Нуртуган, Р.Е. Минуаров, А.Б. Калиев, Е.Т. Махамбетов

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА НА ФОНЕ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИХ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

Церебральный вазоспазм является одним из тяжелых осложнений аневризматических субарахноидальных кровоизлияний, приводящий к отсроченной церебральной ишемии с инвалидизацией и смертностью. Актуальным и дискуссионным остается вопрос профилактики и лечения церебрального вазоспазма. Из предложенных к настоящему времени различных препаратов и методов лечения вазоспазма все еще отсутствуют высокоэффективные методы, которые бы надежно купировали вазоспазм, а также значительно улучшали клинические исходы после САК. В данной статье на основе литературного обзора рассматриваются различные препараты и методы профилактики и лечения церебрального вазоспазма.

**Ключевые слова:** аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм, отсроченная церебральная ишемия, аневризма головного мозга, баллонная ангиопластика, ЗН терапия.

Субарахноидальные кровоизлияния (САК) вследствие разрыва аневризм сосудов мозга наблюдаются в среднем в 3-15% случаев среди всех внутричерепных нетравматических кровоизлияний [1]. Частота аневризматических САК составляет около 5-8 случаев на 100000 населения в год [2]. В то же время в японской и финской популяциях зарегистрирована большая частота САК (14,1 и 10,1 случаев на 100000 населения соответственно) [3, 4].

Ecker and Riemenschneider и Robertson были первыми кто описали случаи артериальных спазмов после САК [5]. Позднее, в 1977 и 1985 г. Fisher и Kassell с соавт. опубликовали данные о возможности развития локального и диффузного церебрального вазоспазма по результатам церебральной ангиографии [6].

Церебральный вазоспазм в свою очередь запускает патологические процессы и впоследствии может приводить к отсроченной церебральной ишемии [7, 8]. Несмотря на прогресс в методах нейрохирургического лечения церебральных аневризм, церебральный вазоспазм все еще остается одной из ведущих причин инвалидизации и летальности при САК [9].

Вазоспазм по данным ангиографии может встречаться до 70% у пациентов с аневризматическими САК, в то время как симптомный вазоспазм встречается в 20-40% случаев. Отсроченная церебральная ишемия при этом имеет пиковый охват между 4 и 12 сутками после кровоизлияния. Симптомный вазоспазм проявляется нарушением сознания, выраженными головными болями и неврологическим дефицитом. Ангиографический вазоспазм подразделяется по степени сужения; 1-50% малый вазоспазм, 51-75% умеренный вазоспазм, выше 75% тяжелый вазоспазм [10, 11].

Разрыв аневризмы головного мозга приводит к прорыву крови в субарахноидальное пространство и высвобождению свободного гемоглобина. Отсутствие лимфатической системы в ЦНС, нарушение циркуляции спинномозговой жидкости вследствие САК и наличие эндотелиальных соединительных барьеров, задерживают макрофаги и нейтрофилы в субарахноидальном пространстве. Эти клетки подвергаются дегрануляции и приводят к высвобождению воспалительных факторов, которые вызывают артериальную вазоконстрикцию. Существуют две фазы этого процесса. Начальная фаза наступает через 1-3 дня по-



сле кровоизлияния и опосредуется макрофагами и нейтрофилами. Отсроченная фаза происходит в последующие несколько дней и опосредуется продуктами воспаления от дегрануляции клеток острой фазы. В ответ на повреждение головного мозга высвобождается глутамат, что приводит к стимуляции натриевых и кальциевых каналов, что затем приводит к притоку катионов и набуханию нейронов. Этот процесс описывается как глутаматная эксайтотоксичность. Чтобы восстановить нормальный мембранный градиент, увеличиваются потребности клеток в кислороде и энергии, а также в ионных насосах, чтобы обратить вспять нарушенный ионный процесс. В здоровой мозговой ткани усиленный кровоток, вызванный вазодилатацией, через метаболиты оксида азота и арахидоновой кислоты увеличивает объем кровообращения, следовательно, и доставку кислорода и является нормальной гемодинамической реакцией. Однако в поврежденных клетках после САК этот процесс не происходит и замещается вазоконстрикцией и, как следствие, приводит к гипоперфузии и ишемии [12, 13]. В подобной ситуации лечение зависит от выявления триггеров и включает лекарственную терапию, гемодинамическую корреляцию и эндоваскулярное вмешательство [14, 15]. Представленная статья посвящена анализу данных литературы по проблеме церебрального вазоспазма, а именно обзору влияния различных препаратов и терапевтических методов на течение вазоспазма и его исходы.

### **Лекарственная терапия.**

#### **Блокаторы кальциевых каналов**

##### **Нимодипин**

Нимодипин - это дигидропиридиновый агент, который блокирует кальциевые каналы и оказывает дилатационное действие на гладкую мускулатуру артерий. Это единственное одобренное FDA США средство для лечения вазоспазма с периодом полураспада около 9 ч [16]. Его положительное влияние также связано с его нейропротекторными свойствами в сочетании с расслаблением гладкомышечных клеток артерий [17]. Безопасность и эффективность нимодипина была показана в мета-анализе, проведенном в 2011 году, в котором введение нимодипина способствовало профилактике церебрального вазоспазма после САК. Пероральное введение 60 мг нимодипина каждые 4 ч в течение 21 дня рекомендуется действующими руководствами американской ассоциации инсульта [18]. Внутриартериальная инфузия

нимодипина является эффективным и безопасным методом лечения симптомного церебрального вазоспазма [19, 20]. В 2009 году одно проспективное рандомизированное клиническое исследование не выявило различий в профилактике ишемии и улучшении прогноза между внутривенным и пероральным введением Нимодипина. Пациенты с аневризматическими САК были рандомизированы для введения нимодипина перорально и внутривенно. Пациенты находились под наблюдением в течение не менее 10 дней после кровоизлияния в условиях отсроченной церебральной ишемии и ежедневного измерения скорости кровотока в средних мозговых артериях с помощью транскраниальной доплерографии (ТКД). Через три месяца после САК был оценён клинический исход и новые случаи ишемии головного мозга по данным МРТ-исследований. Исходные характеристики (возраст, распределение по полу, клинический статус при поступлении, рентгенологические данные и лечение аневризмы) не различались между группами лечения. Достоверной разницы в частоте отсроченной церебральной ишемии (28 против 30 в пероральной и внутривенной группах соответственно) или скорости кровотока в средней мозговой артерии ( $> 120$  см/сек, 50 против 45 соответственно) не было выявлено. Клинический исход по шкале исходов Глазго был одинаковым в обеих группах, и не было никакой разницы в количестве пациентов с новыми инфарктами на МР-томографии [21]. В 2011 году Onalc со авт. провели эксперимент на кроликах для изучения эффектов Нимодипина, вводимого несколькими путями. 35 самцов новозеландских белых кроликов были рандомизированы в одну из семи групп: Контрольная (группа №1), кролики только с САК (группа №2), кролики с САК и получают перорально нимодипин (группа №3), кролики с САК и внутривенно нимодипин (группа №4), кролики с САК и получают интратекально нимодипин (группа №5), кролики с САК и получают интраартериально нимодипин (группа №6), кролики с САК, которые проводились церебральная ангиография (группа №7). Диаметры сосудов базилярной артерии измерялись методом ангиографии. Толщина стенки базилярной артерии измерялись также на стекло препаратах. Толщина стенки базилярной артерии была достоверно выше во 2-й и 7-й группах, чем в остальных ( $P < 0,05$ ). Площади просветного сечения в 5-й и 6-й группах были достоверно выше, чем в других группах ( $P < 0,05$ ). Они не обнаружили выраженных различий в группах 1, 5 и 6 ( $p > 0,05$ ). Площади базилярного сече-

ния в 3-й и 4-й группах были намного выше, чем во 2-й группе, но ниже, чем в 1-й. Таким образом, их исследование показало, что селективное введение нимодипина интраартериально и интратекально было лучше, чем внутривенное и пероральное введение при вазоспазме после САК [22].

Также в рандомизированном контролируемом эксперименте показано, что местное введение нимодипина не приводит к значительному улучшению мозгового кровотока после САК [23]. На сегодняшний день нимодипин является препаратом с подтвержденной эффективностью по данным ряда рандомизированных клинических исследований, а именно препаратом с уровнем доказательности 1А.

### Никардипин

Никардипин является дигидропиридиновым агентом, который избирательно ингибирует приток ионов кальция в гладкую мышцу и является мощным антигипертензивным препаратом. Из-за выборочного действия на гладкую мускулатуру никардипин также был исследован при лечении вазоспазма после аневризматических САК. Однако более ранние исследования показали, что никардипин может ухудшать исходы у пациентов с церебральным вазоспазмом. При интраартериальном применении никардипина при лечении церебрального вазоспазма возможны различные осложнения, такие как отек легких, длительная гипотензия и почечная недостаточность. В 2005 году Hohetal. выявили достоверное улучшение в скорости транскраниальной доплерографии (ТКД) ( $P < 0,01$ ) и улучшение клинических исходов у 42% пациентов через четыре дня после лечения никардипином, при этом никаких медикаментозных осложнений зарегистрировано не было [24]. В 2012 году Huangetal. провели метаанализ с участием 1154 пациентов, в котором сообщили, что риск осложнений, связанный с церебральным вазоспазмом (смертность, вегетативное состояние, инвалидность), намного ниже при интраартериальном введении никардипина у больных с САК, где отношение шансов (ОШ) 0,58 [95% доверительный интервал – 0,37-0,90] и 0,45 [95% ДИ – 0,15-1,29]. Однако учитывая индивидуальные особенности пациентов, проявления артериальной гипотензии, клиническое применение никардипина все еще ограничено. Необходимо проведение дополнительных исследований, для определения безопасности и эффективности применения никардипина в лечении церебрального вазоспазма [25].

### Верапамил

Как и нимодипин, блокатор кальциевых каналов верапамил также блокирует приток кальция в гладкомышечные клетки артерий. Была показана безопасность и эффективность его применения в лечении рефрактерного коронарного спазма, что также выгодно при доступности и низкой цене [26]. Flexman и соавт. проспективно изучали испытуемых с церебральным вазоспазмом, подтвержденным церебральной ангиографией. При интраартериальной инъекции верапамила их результаты опровергли более ранние данные о том, что интраартериально введенный верапамил не дает системный гемодинамический эффект [27]. Mikeladze и соавт. сообщили о клиническом случае интраартериального введения верапамила для лечения церебрального вазоспазма после массивного аневризматического САК, и полученном хорошем клиническом исходе [28]. Хотя верапамил является блокатором кальциевого канала, он не является селективным по отношению к сосудистой системе головного мозга. Некоторые исследования показали отсутствие влияния интраартериального введения верапамила на системное кровяное давление или частоту сердечных сокращений [29]. Напротив, Stuart и соавт. в своем ретроспективном исследовании продемонстрировали значительное снижение среднего артериального давления через несколько часов после инъекции верапамила [30]. Также Xiuyun Liu и коллеги в 2019 году провели ретроспективный анализ 115 пациентов, которым проводились суммарно 192 эндоваскулярных интраартериальных операций и 387 введений верапамила для оценки индекса вазоконстрикции, и вазодилатации с помощью специального алгоритма. Несмотря на хорошие результаты у пациентов, точные показатели индексов смогли записать только в 27 случаях. В результате индекс вазоконстрикции был значительно ниже после первого интраартериального введения верапамила ( $0,47 \pm 0,017$ ) чем в начале ( $0,49 \pm 0,020$ ,  $p < 0,001$ ). Высокая доза введенного верапамила (дозировка варировалась от 5 мг/мин до 15 мг/мин) также приводила к длительному повышению вазодилатационного индекса. Также в период введения верапамила объем мозгового кровотока увеличивался, а после отмены снижался [31]. Однако, из-за отсутствия больших рандомизированных клинических исследований интраартериального введения верапамила в лечении церебрального вазоспазма, его применение все еще остается ограниченным.



### **Фасудил**

Фасудил гидрохлорид является ингибитором Rho-киназы, который оказывает ингибирующее действие на фосфорилирование белка. Сообщается, что различные протеинкиназы, такие как протеинкиназа C, легкая цепная киназа и Rho-киназа, могут играть решающую роль в развитии церебрального вазоспазма [32]. Таким образом, фасудил обладает уникальным и эффективным эффектом без существенного снижения артериального давления. Профилактическое применение данного препарата значительно снижает интраоперационные и послеоперационные осложнения [33]. Juan Liu и соавт. исследовали роль фасудила в профилактике церебрального вазоспазма при экстракраниальном стентировании сонных артерий [34]. Ретроспективный анализ 178 пациентов с односторонней каротидной ангиопластикой и стентированием, которым в периоперационном периоде вводили внутривенно фасудил гидрохлорид показал, что локальный церебральный вазоспазм отсутствовал у 80,9% пациентов, бессимптомный вазоспазм наблюдался у 17,4% пациентов, а симптоматический вазоспазм у 1,7% пациентов. Shin-ichi Satoh и соавт., используя собачью и крысиную модели для верификации валидационного эффекта фасудила, показали его эффективность при лечении вазоспазма [35]. Было высказано предположение, что гидроксифасудил вносит свой вклад в эффективность фасудила для предотвращения церебрального вазоспазма и гиперкоагуляции, а также потенциальный положительный эффект гидроксифасудила в качестве терапевтического агента для пациентов с САК. Naraoka M и соавт. использовали модель кролика с двусторонним кровоизлиянием, чтобы исследовать, предотвращает ли церебральный вазоспазм комбинированное лечение, состоящее из питавастатина в качестве ингибитора RhoA и фасудила в качестве ингибитора Rho-киназы [36]. Полученные результаты показали, что бифуркация базилярной артерии значительно увеличивалась в диаметре только при комбинированном лечении, а раздельное применение фасудила или питавастатина не оказывало существенного эффекта. Liu Guang Jian и соавт. провели систематический обзор и метаанализ применения фасудила, который показал, что частота возникновения церебрального вазоспазма и церебрального инфаркта значительно снижается при применении фасудила у пациентов с САК, а клинические исходы па-

циентов (оцениваемые по шкале исходов Глазго) значительно улучшаются [37].

### **Магния сульфат**

Сульфат магния впервые использовался у беременных с преэклампсией для уменьшения сокращений гладкой мускулатуры матки. Это неконкурентоспособный антагонист кальция с несколькими важными сосудистыми и потенциально нейротекторными эффектами. Магnezия оказывает эффект вазодилатации, блокируя зависимый от напряжения кальциевый канал и уменьшая высвобождение глутамата, а также поступление кальция в клетку [38]. Кроме того, магния сульфат также ослабляет действие различных мощных сосудосуживающих средств, таких как эндотелин 1, и блокирует образование активных форм кислорода [39]. Эти потенциальные эффекты магнезии на вазодилатацию и последующую нейропротекцию побудили некоторых исследователей изучить роль магнезии в предотвращении церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии после САК. Поддержание нормального уровня магния является разумным, но использование непрерывной инфузии магнезии, по-видимому, не подтверждается исследованиями [40]. Опубликованное исследование показало тенденцию к увеличению процента пациентов, достигших благоприятных неврологических исходов в группе, которая использовала магния сульфат [41]. Однако проведенный в 2013 году метаанализ показал, что магния сульфат не увеличивает вероятность хороших неврологических исходов (отношение риска [RR], 1,02; 95% доверительный интервал, 0,97-1,07; P = .49; 12 исследований, n = 2345) и не снижает риск развития инфаркта головного мозга [42]. Еще одно рандомизированное контролируемое исследование показало, что у пациентов с более высокой концентрацией магния в сыворотке крови наблюдалось снижение частоты вазоспазма, подтвержденное ангиографией, но это не было статистически значимым [43].

### **Статины**

Статины были открыты в Японии в 1971 году [44]. Позже некоторые авторы обнаружили, что статины обладают не только холестерин-понижающим эффектом, но и некоторымиплейотропными эффектами (регуляцией воспаления, повышением синтеза эндотелия и оксида азота) [45]. Статины - это ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, и играют важную роль в профилактике спазма сосудов. Предложенный механизм действия ста-



тинов включает индукцию NO-пути и дилатацию мозговых сосудов, что приводит к улучшению мозгового кровотока [46]. В 2005 году два небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследования с участием в общей сложности 119 пациентов, получавших правастатин или симвастатин, показали уменьшение сужения мозговых артерий, уменьшение числа отсроченной церебральной ишемии и улучшение функциональных исходов у пациентов. Отсроченные церебральные ишемии были значительно снижены у пациентов, получавших симвастатин. В 2010 году рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое экспериментальное исследование симвастатина и систематический обзор не выявили значимого положительного эффекта статинов у пациентов с САК [47]. В 2013 году еще одно исследование показало, что симвастатин имеет преимущество в снижении клинического вазоспазма и смертности, а также улучшении функциональных исходов, но это не было статистически значимым [48]. Систематический обзор и метаанализ для пациентов с сахарным диабетом не выявил преимуществ применения статинов для снижения частоты вазоспазма, что существенно отличалось от результатов предыдущего метаанализа [49].

## Гормоны

### Эритропоэтин (ЭПО)

ЭПО - это 165-аминокислотный сиалогликопротеин. Есть несколько исследований по лечению эритропоэтином аневризматических САК, и большинство из них направлены на лечение анемии после САК. Рост все большего объема фактических данных, касающихся использования эритропоэтина в лечении церебрального вазоспазма, накопился достаточно. Однако механизм действия эритропоэтина для уменьшения возникновения вазоспазма остается малоизученным. Несколько различных механизмов, таких как ограничение воспаления, ингибирование апоптоза, ограничение окислительного повреждения и усиление регуляции нейрогенеза, были постулированы для объяснения нейропротекторного действия эритропоэтина [50]. Было показано, что применение эритропоэтина может не только снизить частоту возникновения вазоспазма после САК, но также улучшить исход заболевания [51]. Проведенное в 2013 году рандомизированное контролируемое исследование на животных показало, что своевременное применение эритро-

поэтина после САК было достаточным для предотвращения развития проксимального церебрального вазоспазма, но дозы были недостаточны для улучшения микроциркуляции или прямого нейропротекторного эффекта [52]. Лечение церебрального вазоспазма эритропоэтином после САК все еще остается на уровне экспериментального исследования на животных, и достаточное количество проспективных клинических исследований отсутствует.

### Эстроген

Эстроген, в частности 17 $\beta$ -эстрадиол (E2), обладает мощным сосудорасширяющим, противовоспалительным и нейропротекторным свойствами. Хотя его нынешнее использование по-прежнему ограничено моделями экспериментального САК на животных *in vivo*, E2 имеет потенциальные терапевтические эффекты для улучшения отсроченной церебральной ишемии после аневризматических САК [53]. Полученный из холестерина, E2 является мощным сосудорасширяющим средством, способным предотвратить или разрешить вазоконстрикцию, возникающую при церебральном вазоспазме. Некоторые эксперименты показали, что эстроген способствует вазодилатации тремя механизмами: (1) ослабление регуляции рецепторов эндотелина-1 после САК; (2) стимулирование регуляции каналов ионов кальция L-типа гладкомышечных клеток; (3) снижение САК-индуцированной синтазы оксида азота (iNOS) и нормальной экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [54]. Предполагается, что E2 может оказывать нейропротекторное действие следующим образом: (1) E2 снижает экспрессию критического провоспалительного цитокина, фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), снижая активность c-JunN-терминальной киназы (JNK) [55]; (2) E2 увеличивает экспрессию антиоксидантного тиредоксина (Trx) в цГМФ-зависимом режиме [56]. Тиредоксин уменьшает повреждение окисления и ингибирует апоптоз; (3) Нейроглобин (Ngb) - это белок, который регулирует гомеостаз нейронального кислорода путем связывания с кислородом с более высоким сродством, чем гемоглобин [57]. Недавно авторы обнаружили, что в нейронах нейроглобулин играет ключевую роль в гормонально-индуцированном антиапоптотическом эффекте токсичности H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, которая может защитить мозговую ткань от окислительно-воспалительного повреждения, в то время как E2 увеличивает экспрессию нейроглобулина [58]. Было обнаружено,



что E2 оказывает антиапоптотическое действие через усиление регуляции экспрессии аденозиновых рецепторов A2A (A2aap) и внеклеточных сигнально-регулируемых киназ 1 и 2 (ERK1/2) [59]. Современные данные *in vivo*, представленные Као и соавт. вовлекают сигнальный путь Akt в E2-опосредованной нейропротекции [60]. E2 используется в лечении церебрального вазоспазма после САК, но для получения дополнительных данных требуется проведение большого количества клинических исследований.

### **Ингибиторы фосфодиэстеразы**

#### **Милринон**

Милринон препарат из группы ингибиторов фосфодиэстеразы III, который воздействует на циклические пути аденозинмонофосфата (цАМФ) как с инотропным, так и с сосудорасширяющим действием. Первые публикации о его применении в лечении церебрального вазоспазма датируются 2001 годом [61]. Отмечено, что внутриартериальное введение милринона является безопасным и эффективным в лечении церебрального вазоспазма. В исследовании, посвященном изучению эффектов милринона у 14 пациентов, было отмечено значительное уменьшение степени вазоспазма, оцениваемого по данным ангиографического контроля ( $P < 0,0001$ ) [62]. Специфический механизм действия милринона до конца не выяснен. Многие авторы сходятся во мнении, что он улучшает микроциркуляцию в головном мозге, не изменяя сердечного выброса. Некоторые авторы также предполагают, что милринон действует через противовоспалительный путь для облегчения церебрального вазоспазма [63]. Saugabh и соавт. сообщили о пациенте с тяжелым вазоспазмом, который лечился непрерывным внутривенным введением нимодипина в сочетании с милриноном, и при этом был достигнут отличный результат [64]. Авторы предложили более высокую дозу этих препаратов, которые могут быть использованы для эффективного контроля тяжелых церебральных вазоспазмов. Хотя было показано, что непрерывная инъекция милринона, особенно в сочетании с другими лекарственными препаратами, эффективна для лечения церебрального вазоспазма, побочный эффект в виде гипотензии делает его клиническое применение очень ограниченным. Отсутствуют также крупные клинические исследования, по применению милринона в лечении церебрального вазоспазма

и его применение остается на уровне клинических исследований.

#### **Папаверин**

Как и милринон, папаверин является ингибитором фосфодиэстеразы. В течение длительного времени папаверин широко использовался интраартериально для сосудорасширяющей терапии. Однако в современной клинической практике он используется нечасто, учитывая опасения по поводу потенциальной нейротоксичности, включая преходящую или постоянную монокулярную слепоту, мидриаз, преходящий гемипарез, судороги, некроз серого вещества, сердечную дисфункцию, остановку дыхания, повышенное внутричерепное давление и необратимое повреждение мозговой ткани [65, 66]. Отмечены отрицательные моменты внутривенного введения папаверина при лечении церебрального вазоспазма ввиду его сосудорасширяющего действия на периферическую сосудистую систему и кратковременности действия [67]. Эти эффекты папаверина делают его применение в клинической практике весьма ограниченным. Поскольку папаверин быстро снимает спазм, некоторые хирурги все еще используют его для уменьшения вазоспазма во время открытых микрохирургических операции на сосудах головного мозга. Требуются рандомизированные контролируемые исследования для оценки эффективности применения папаверина в лечении церебрального вазоспазма.

#### **Цилостазол**

Цилостазол является анти-тромбоцитарным препаратом. Он ингибирует фосфодиэстеразную активность тромбоцитов и гладкой мускулатуры сосудов, тем самым усиливая свое антитромбоцитарное и сосудорасширяющее действие. Niuc соавт. провели систематический обзор и метаанализ лечения пациентов с САК и показали, что цилостазол достоверно снижал частоту симптоматических вазоспазмов ( $P < 0,001$ ), тяжелых вазоспазмов ( $P = 0,007$ ), церебральных инфарктов, связанных с вазоспазмом ( $P = 0,001$ ) и неблагоприятных исходов, определяемых по модифицированной шкале Рэнкина не менее 3 баллов при последующем наблюдении ( $P = 0,011$ ) [68]. Основываясь на этом метаанализе, цилостазол, снижает инвалидизацию, связанную с церебральным вазоспазмом, после аневризматических САК, не влияя на показатели смертности. Цилостазол уменьшает церебральный вазоспазм, но конкретный механизм неясен. Этот эффект поддерживается исследованием



Shimamura соавт., в котором цилостазол используется для предотвращения фенотипической трансформации гладкомышечных клеток [69]. Для определения конкретного влияния цилостазола на исходы церебрального вазоспазма после САК необходимы исследования с более длительными сроками наблюдения.

### **Антагонисты эндотелина-1:**

#### **Клазосентан**

Клазосентан является одним из наиболее перспективных фармакологических средств, применяемых для профилактики и лечения церебрального вазоспазма. Исследования на животных показали, что клазосентан является конкурентным антагонистом рецепторов эндотелина-1 [70]. Сообщается, что клазосентан предотвращает церебральный вазоспазм и улучшает исходы САК в зависимости от дозы [71]. В 2013 году Shen и соавт. Изучили действие клазосентана на частоту отсроченной церебральной ишемии после САК. Было показано значительное снижение и улучшение исходов в мета-аналитическом исследовании [72]. Однако впоследствии рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что клазосентан не приводит к значительному снижению смертности/заболеваемости, связанной с вазоспазмом [73].

#### **Оксид азота (NO)**

Оксид азота является ключевой сигнальной молекулой в регуляции мозгового кровотока. Снижение NO в крови и спинномозговой жидкости является одним из основных механизмов, лежащим в основе церебрального вазоспазма. Гемоглобин, высвобождающийся после разрыва аневризмы, подавляет продукцию NO эндотелиальной NO-синтетазой и снижает концентрацию NO в гладкомышечных клетках, что приводит к сужению сосудов [74]. Было показано, что присутствие гемоглобина и продуктов его распада нарушает сигнализацию между сосудистым эндотелием и нижележащим гладкомышечным слоем [75]. Было продемонстрировано, что NO представляет собой мощный эндогенный вазодилататор, который непосредственно воздействует на гладкие клетки сосудов, вызывая их расслабление [76]. Кроме того, NO также обладает нейропротекторной функцией [77]. Более ранние исследования показали, что снижение содержания метаболитов NO в спинномозговой жидкости наблюдается в течение 10 мин после САК, что связано с вазоконстрикцией [78]. Считается, что это вторично по отношению к разрушению функции NOS

синтетазы оксида азота гемоглобином. Снижение биодоступности NO также вызвано реакцией церебрального NO и супероксидных анионов с образованием пероксинитрита [79]. Несмотря на споры об отсутствии дисфункции NO после САК, данные на животных показали, что повышение уровня церебрального NO либо непосредственно при использовании ингаляционного NO, либо косвенно при использовании доноров NO оказывает нейропротекторное действие.

#### **Гепарин**

Гепарин является плейотропным препаратом, который оказывает много эффектов на антагонизирующие молекулярные механизмы вторичного повреждения мозга после САК, включая эндотелин-опосредованную вазоконстрикцию, активность свободных радикалов и противфиброзные эффекты. Недавнее исследование показало, что внутривенная инфузия гепарина в низких дозах у пациентов с САК может уменьшить возникновение симптоматического вазоспазма и инфарктов с высокой безопасностью и эффективностью [80]. Двойное слепое, рандомизированное сравнение эноксапарина с плацебо показало, что эноксапарин может снижать церебральный вазоспазм и ишемию после САК [81]. Однако для уменьшения или предотвращения связанных с этим осложнений и улучшения исходов потребуются дополнительные исследования по оценке дозы и безопасности гепарина после аневризматических САК.

#### **Фибринолиз**

Тяжесть церебрального вазоспазма может быть связана с объемом и распределением субарахноидальных сгустков. Внутрижелудочковый фибринолиз был клинически испытан для более быстрого клиренса субарахноидальных сгустков с начала 1990-х гг. Введение низких доз rt-PA в полости цистерн головного мозга для профилактики церебрального вазоспазма после САК было продемонстрировано безопасным и эффективным [82]. Проведенное рандомизированное исследование фазы II по внутрижелудочковой rt-PA терапии у пациентов после хирургического или эндоваскулярного лечения аневризматических САК показало значительное влияние на уменьшение субарахноидальных сгустков крови, несмотря на слабое влияние на картину вазоспазма, инфаркт головного мозга или неврологический исход [83]. Хотя клиренс субарахноидальных сгустков для предотвращения церебрального вазоспазма был принят, оптимальное введение и дозировка фибринолиза все еще должны быть установлены.



### Гемодинамическая аугментация

Целью гемодинамической аугментации является улучшение мозгового кровотока для оптимизации церебрального перфузионного давления. В течение многих десятилетий считалось, что ЗН терапия (гиперволемиа, гипертония и гемодилюция) увеличивает мозговой кровоток у пациентов с аневризматическим САК, а также предотвращает и устраняет церебральный вазоспазм. Однако в медицинской литературе нет убедительных доказательств, подтверждающих эффект этой терапии, поскольку большинство исследований не были рандомизированы [84]. В настоящее время не доказано, что терапия ЗН и ее отдельные компоненты увеличивают мозговой кровоток у пациентов с САК, и нет единого мнения о том, что ее следует применять [85]. Гиперволемиа сравнивалась с эволемией в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях. Эти исследования не показали никакой разницы между гиперволемией и нормоволемией для предотвращения и лечения вазоспазма. Гиперволемиа может быть связана с более высоким риском развития осложнений, таких как застойная сердечная недостаточность и повторное кровотечение [86]. Существуют некоторые физиологические и наблюдательные данные на людях и животных, свидетельствующие о том, что гиперволемиа не повышает церебральное перфузионное давление по сравнению с нормоволемией. Для мониторинга объемного статуса используются различные методы: клиническое обследование, баланс жидкости, суточная масса тела, соотношение BUN: уровень креатинина, центральное венозное давление, катетер Swan-Ganz, оценка состояния больного, ультразвуковое исследование, неинвазивный гемодинамический и кардиомониторинг. Индуцированная артериальная гипертензия (класс I, уровень доказательности B) приводит к незначительному увеличению мозгового кровотока и рекомендуется пациентам с отсроченной церебральной ишемией при условии, что аневризма была закрыта [87]. Целью является повышение среднего артериального давления на 20% или удержание целевого среднего артериального давления между 100-110 мм.рт.ст. [88]. Некоторые практикующие врачи предпочитают целевое систолическое артериальное давление между 180-240 мм рт. ст. или среднее артериальное давление 110-140 мм.рт.ст. Усилия по достижению целевого артериального давления у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ишемией миокарда и другими сопутствующими заболеваниями серд-

ца могут быть ограничены, чтобы избежать других серьезных осложнений, которые могут развиваться в результате сердечной декомпенсации. У пациентов с признаками спазма сосудов и не закрытой аневризмой повышение артериального давления должно проводиться с осторожностью. Наиболее предпочтительными вазопрессорами для индуцирования гипертонии являются норэпинефрин, фенилэфрин и, возможно, дофамин [89, 90]. Результаты вышеприведенных рекомендаций и наблюдений отражают переход от ЗН-терапии к нормоволемиической индуцированной гипертонии для лечения симптоматического церебрального вазоспазма. Как и в случае любой целенаправленной терапии в реанимации, часто используются различные методы, и уход индивидуализируется в зависимости от физиологии пациента в конкретный момент времени.

### Эндоваскулярное лечение церебрального вазоспазма

Учитывая отсутствие четких критериев и показаний - эндоваскулярное лечение церебрального вазоспазма на сегодняшний день остается на уровне институциональных стандартов. Ramazan и соавт. провели объемный ретроспективный анализ, сравнивая пациентов с САК двух больших клиник в период с 2005 по 2012 гг. По результатам исследования хорошие результаты в лечении церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии показала клиника, в которой было применено раннее и частое эндоваскулярное лечение вазоспазма. По стандартам данной клиники показания к эндоваскулярному лечению были следующими: пациентам с САК незамедлительно проводилась цифровая субтракционная ангиография, если были любые подозрения на признаки нового отсроченного неврологического дефицита, невзирая на показатели ТКД или при выявлении по ТКД признаков вазоспазма у пациентов с ограниченным неврологическим статусом (пациенты на ИВЛ, изначально пониженным баллом по ШКГ). Показателями вазоспазма по ТКД было повышение скорости кровотока >120см/сек [91]. В случае неэффективности консервативной терапии целесообразно перейти непосредственно к эндоваскулярному лечению вазоспазма. При этом, важно сначала исключить обширный инфаркт головного мозга с помощью КТ, потому что дилатационная терапия в этой ситуации бесполезна и опасна. Для ангиопластики внутренних сонных, базилярной, М1 сегмента средней мозговой артерии и А1 сегмента передней мозговой артерии обычно используются доступные в на-



стоящее время эндоваскулярные баллоны. Механическая баллонная ангиопластика предпочтительна в течение первых 2 часов после появления симптомов для достижения наилучших результатов [92]. Баллонные катетеры подбираются в соответствии с исходным, нормальным диаметром артериального сегмента при спазме сосудов. Использование слишком большого баллона может привести к катастрофическому разрыву сосуда, поэтому важно изучить предшествующую визуализацию артерий пациента и дифференцировать гипоплазированный сосуд от спазмированного сосуда. В случаях, когда суженный сегмент длинный, иногда проще всего поместить баллон дистально; после надувания баллона баллон сдувается, подтягивается проксимально и снова надувается до тех пор, пока весь сегмент не будет расширен. Отмечена эффективность механической баллонной ангиопластики почти в 100% случаев при частоте осложнений 1% [93]. Эти данные значительно лучше, чем более старые серии, где эффективность колебалась от 11 до 93%, а ассоциированный клинический показатель улучшения 328/530 (62%) и частота серьезных осложнений 5%, включая разрыв сосуда в 1,1% [94]. Модели вазоспазма на собаках показали, что результаты дилатации устойчивы до 3 недель [95]. Это было

отражено в клиническом опыте, в котором баллонная ангиопластика была эффективна в поздних сроках вазоспазма, и пациенты редко нуждались в повторной баллонной дилатации [96]. Однако механическая дилатация была эффективна только в том сегменте артерии, где раздувался баллон, и в дальнейшем было возможно развитие симптоматического вазоспазма в соседнем, обычно дистальном, артериальном сегменте. Хотя это очень редкое явление, повторная интервенция иногда может потребоваться для баллонной дилатации того же самого спазмированного сегмента [97]; гораздо чаще требуется повторное лечение соседних артериальных сегментов. Хотя баллонная ангиопластика обычно проводится только для более крупных сосудов (диаметр  $\geq 2,0$  мм), есть одно сообщение о 175 безопасных ангиопластиках в дистальных сосудах без симптоматических осложнений, связанных ангиопластикой [98]. Авторы рекомендуют использовать калиброванный баллон для снижения риска разрыва сосуда.

Существующий в настоящее время протокол по профилактике и лечению церебрального вазоспазма является по нашему мнению наиболее оптимальным руководством в рамках доказательной медицины.

Таблица 1

### **ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА И ОТСРОЧЕННОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИХ САК ПО АНА / ASA [14]**

1. Пероральный нимодипин следует назначать всем пациентам с аневризматическим САК (класс I; уровень доказательности A) (Следует отметить, что этот препарат, как было показано, улучшает неврологические исходы, но не церебральный вазоспазм. Эффективность других антагонистов кальция, вводимых перорально или внутривенно, остается неопределенной).
2. Поддержание нормоволемии рекомендуется для профилактики отсроченной церебральной ишемии (класс I; уровень доказательности B) (Пересмотренная рекомендация из предыдущих руководящих принципов).
3. Профилактическая гиперволемия или баллонная ангиопластика до развития ангиографического вазоспазма не рекомендуется (класс III; уровень доказательности B) (Новая рекомендация).
4. Транскраниальная доплерография целесообразна для мониторинга развития артериального вазоспазма (класс IIa; уровень доказательности B) (Новая рекомендация).
5. Перфузионная визуализация с помощью КТ или магнитно-резонансной томографии может быть полезна для выявления областей потенциальной ишемии головного мозга (класс IIa; уровень доказательности B) (Новая рекомендация).
6. Индукция артериальной гипертензии рекомендуется пациентам с отсроченной церебральной ишемией, если только артериальное давление не было исходно повышено (класс I; уровень доказательности B) (Пересмотренная рекомендация из предыдущих руководств).
7. Церебральная ангиопластика и/или селективная внутриартериальная вазодилататорная терапия целесообразны у пациентов с симптоматическим церебральным вазоспазмом, особенно у тех, кто быстро не реагирует на гипертензивную терапию (класс IIa; уровень доказательности B) (Пересмотренная рекомендация из предыдущих руководств).



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Церебральный вазоспазм является потенциально грозным осложнением, которое возникает почти у половины пациентов, выживших в течение первых 24 часов после аневризматических САК. Последующая отсроченная церебральная ишемия увеличивает степень инвалидизации или приводит к смерти пациента. В этой связи поиск метода профилактики и/или эффективного лечения церебрального вазоспазма являются актуальнейшей задачей. В настоящее время существует множество препаратов лечения церебрального вазоспазма, в том числе блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антаго-

нисты эндотелина-1, гормоны, препараты оксида азота и др. Методы введения препаратов также различны и представлены: пероральным, внутриа-терриальным, внутривенным и интратекальным методами.

Литературные данные по различным методам лечения церебрального вазоспазма обширны, но все же подвержены относительной гетерогенности у этой группы больных.

Учитывая вышеизложенные данные, в представленной таблице 2 отражены препараты и методы лечения, показавшие эффективность по данным рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров.

Таблица 2

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ РКИ, МЕТААНАЛИЗОВ И СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОБЗОРОВ

Препарат/методы лечения	Метод исследования	Основные результаты
Нимодипин	Метаанализ	Снижение симптоматического вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии
Никардипин	Метаанализ	Интраартериальное введение снижает церебральный вазоспазм
Фасудил	Систематический обзор и мета-анализ	Снижение симптоматического вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии и улучшение клинического исхода
Клазосентан	Метаанализ	Снижение симптоматического вазоспазма, отсроченной церебральной ишемии и улучшение исходов
Цилостазол	Систематический обзор, мета-анализ	Снижение частоты симптоматических вазоспазмов, неблагоприятных исходов и инвалидизации
Эноксапарин	Двойное слепое, рандомизированное исследование	Снижение церебрального вазоспазма и ишемии в сравнении с плацебо
Гиперволемия	Проспективное рандомизированное исследование	Не отмечено преимуществ перед нормоволемией

Согласно данным такой авторитетной организации как АНА/ASA при лечении церебрального вазоспазма после САК на сегодняшний день из препаратов рекомендуется только нимодипин. За прошедшие 8 лет с момента опубликования рекомендательного протокола не было включено других препаратов, несмотря на то, что не-

которые показали свою эффективность (табл. 2). Например, клиническое применение препаратов фасудил, никардипин, цилостазол и клазосентан позволило уменьшить степень церебрального вазоспазма тем самым улучшить исходы лечения. ЗН терапия, церебральная ангиопластика и селективная внутриа-терриальная вазодилатирую-

щая терапия были рекомендованы на основании данных II класса доказательности. В настоящее время изучаются многие другие фармакологические и интервенционные стратегии. Нет никаких сомнений в том, что снижение отсроченной церебральной ишемии будет иметь большое значе-

ние для снижения инвалидизации и смертности пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями. Для разработки новых, эффективных методов профилактики и лечения церебрального вазоспазма требуется проведение более масштабных научных и практических исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Broderick J. P. et al. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites // *The New England Journal of Medicine*. – 1992. – Т. 326. – №.11. – С. 733–736.
2. Linn F. et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis // *Stroke*. – 1996. – Т. 27. – №. 4. – С. 625–9.
3. Toru F. Geographical Analysis of Aneurismal Subarachnoid Hemorrhage in Japan Utilizing Publically-Accessible DPC Database // *PLoS one*. – 2015. 10. – №. 3.
4. Miikka K. et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing of smoking rates // *Neurology*. – 2016. – Т. 87. – С. 1118–23.
5. Ecker A., Riemenschneider P.A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms // *J Neurosurg*. – 1951. – Т. 8. – №. 6. – С. 660–7.
6. Fisher C.M., et al. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm—the clinical manifestations // *Neurosurgery*. – 1977. – Т. 1. – №. 3. – С. 245–248.
7. Allen G.S., et al. Cerebral arterial spasm—a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage // *The New England Journal of Medicine*. – 1983. – Т. 308. – №. 11. – С. 619–624.
8. Washington C.W. et al. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature // *Neurocritical Care*. – 2011. – Т. 15. – №. 2. – С. 312–317.
9. Dietrich H.H. et al. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. // *Neurosurgery*. – 2000. – Т. 46. – №. 3. – С. 517–30.
10. Al-Tamimi Y.Z., et al. A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurismal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology // *World Neurosurg*. – 2010. – Т. 73. – №. 6. – С. 654–67.
11. Burch C.M., et al. Detection of intracranial internal carotid artery and middle cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage // *J Neuroimaging*. – 1996. – Т. 6. – №.1. – С. 8–15.
12. Somjen G.G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization // *Physiol Rev*. – 2001. – Т. 81. – №. 3. – С. 1065–96.
13. Kramer D.R., et al. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions // *J Clin Neurosci*. – 2016. – Т. 24. – С. 22–7.
14. Connolly E.S. Jr et al., American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2012. – Т. 43. – №. 6. – С. 1711–37.
15. Diring M.N. et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference // *Neurocrit Care*. – 2011. – Т. 15. – №. 2. – С. 211–40.
16. Keyrouz S.G., et al. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. // *Neurocrit Care*. – 2007. – Т. 11. – С. 220.
17. Castanares-Zapatero D., et al. Pharmacological treatment of delayed cerebral ischemia and vasospasm in subarachnoid hemorrhage // *Ann Intensive Care*. – 2011. – Т. 1.
18. Velat G.J. et al. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Review of randomized controlled trials and meta-analyses in the liter-

- ature // *World Neurosurg.* – 2011. – Т. 76. – С. 446–54.
19. Raya A.K. et al. Treatment of subarachnoid hemorrhage // *Crit Care Clin.* – 2014. – Т. 30. – С. 719–33.
  20. Ott S. et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Biomed Res Int.* – 2014. – Т. 2. – №. 970741.
  21. Kronvall E. et al. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized study of intravenous or peroral administration // *J Neurosurg.* – 2009. – Т. 110. – №. 2. – С. 58–63.
  22. Onal M.B. et al. Comparison of nimodipine delivery routes in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: An experimental study in rabbits // *Acta Neurochir Suppl.* – 2011. – Т. 110. – №. 2. – С. 23–8.
  23. Wang F. et al. Effects of Topical Administration of Nimodipine on Cerebral Blood Flow following Subarachnoid Hemorrhage in Pigs // *J Neurotrauma.* – 2013. – Т. 30. – №. 7. – С. 591–6.
  24. Hoh B.L., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: Transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine // *Neurosurg Clin N Am.* – 2005. – Т. 16. – С. 501–16.
  25. Huang R. et al. Nicardipine in the treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A meta-analysis of published data // *Acta Neurol Belg.* – 2013. – Т. 113. – С. 3–6.
  26. Jun P., Ko N.U., et al. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am // J Neuroradiol.* – 2010. – Т. 31. – С. 1911–6.
  27. Flexman A. M., et al. Hemodynamic stability after intraarterial injection of verapamil for cerebral vasospasm // *Anesth Analg.* – 2012. – Т. 114. – С. 1292–6.
  28. Mikeladze K.G., Eliava S., et al. Intra-arterial injection of verapamil in treatment of cerebral vasospasm in a patient with acute subarachnoid hemorrhage from an aneurysm: Case report // *ZhVoprNeirokhirlm N NBurdenko.* – 2013. – Т. 77. – С. 57–60.
  29. Keuskamp J., et al. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J Neurosurg.* – 2008. – Т. 108. – С. 458–63.
  30. Stuart R.M., Helbok R., et al. High-dose intra-arterial verapamil for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Prolonged effects on hemodynamic parameters and brain metabolism // *Neurosurgery.* – 2011. – Т. 68. – С. 337–45.
  31. Xiuyunliuet al. Morphological changes of intracranial pressure quantifies vasodilatory effect of verapamil to treat cerebral vasospasm // *J NeuroIntervent Surg.* – 2020. – Т. 0. – С. 1–7.
  32. Muroi C., Seule M., et al. Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Curr Opin Crit Care.* – 2012. – Т. 18. – С. 119–26.
  33. Schirmer C.M., et al. Iatrogenic vasospasm in carotid artery stent angioplasty with distal protection devices // *Neurosurg Focus.* – 2008. – Т. 24. – С. E12.
  34. Liu J., Yao G., et al. Clinical investigation of fasudil for the prevention of cerebral vasospasm in extracranial carotid artery stenting // *Cell Biochem Biophys.* – 2014. – Т. 68. – С. 185–8.
  35. Satoh S., et al. Antivasospastic effects of hydroxyfasudil, a Rho-Kinase inhibitor, after subarachnoid hemorrhage // *J Pharmacol Sci.* – 2012. – Т. 118. – С. 92–8.
  36. Naraoka M., et al. Suppression of the Rho/Rho-kinase pathway and prevention of cerebral vasospasm by combination treatment with statin and fasudil after subarachnoid hemorrhage in rabbit // *Transl Stroke Res.* – 2013. – Т. 4. – С. 368–74.
  37. Liu G.J., et al. Systematic assessment and meta-analysis of the efficacy and safety of fasudil in the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2012. – Т. 68. – С. 131–9.
  38. Van den Bergh W.M., Dijkhuizen R.M., Potentials of magnesium treatment in subarachnoid haemorrhage // *Magnes Res.* – 2004. – Т. 17. – С. 301–13.
  39. Ortega-Gutierrez S., Mayer S.A. Is the magnesium era for aneurysmal subarachnoid hemorrhage over? // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2010. – Т. 10. – С. 420–2.
  40. Diringner M.N., et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference // *Neurocrit Care.* – 2011. – Т. 15. – С. 211–40.
  41. Van den Bergh W.M., Algra A., et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized controlled trial // *Stroke.* – 2005. – Т. 36. – С. 1011–5.

42. Golan E., Vasquez D.N., et al. Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Systematic review and meta-analysis // *J Crit Care.* – 2013. – Т. 28. – С. 173–81.
43. Bradford C.M., et al. A randomised controlled trial of induced hypermagnesaemia following aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Crit Care Resusc.* – 2013. – Т. 15. – С. 119–25.
44. Endo A., et al. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity // *FEBS Lett.* – 1976. – Т. 72. – С. 323–6.
45. Bautista C. Unresolved issues in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *AACN AdvCrit Care.* – 2012. – Т. 23. – С. 175–85.
46. Yamada M., Huang Z., et al. Endothelial nitric oxide synthase-dependent cerebral blood flow augmentation by L-arginine after chronic statin treatment // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2000. – Т. 20. – С. 709–17.
47. Vergouwen M.D., de Haan R.J., et al. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis update // *Stroke.* – 2010. – Т. 41. – С. e47–52.
48. Garg K., Sinha S., et al. Role of simvastatin in prevention of vasospasm and improving functional outcome after aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial // *Br J Neurosurg.* – 2013. – Т. 27. – С. 181–6.
49. Liu J., Chen Q. Effect of statins treatment for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials // *Int J ClinExp Med.* – 2015. – Т. 8(5). – С. 7198–208.
50. Jerndal M., et al. A systematic review and meta-analysis of erythropoietin in experimental stroke // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2010. – Т. 30. – С. 961–8.
51. Turner J.D., Mammis A., Prestigiacomo C.J. Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: A review // *World Neurosurg.* – 2010. – Т. 73. – С. 500–7.
52. Güresir E., Vasiliadis N., et al. Erythropoietin prevents delayed hemodynamic dysfunction after subarachnoid hemorrhage in a randomized controlled experimental setting // *J Neurol Sci.* – 2013. – Т. 332. – С. 128–35.
53. Ding D., Starke R.M., et al. Therapeutic implications of estrogen for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *BioMed Res Int.* – 2014. – Т. 2014. – С. 1–9.
54. Lin C.L., Shih H.C., et al. The effect of 17beta-estradiol in attenuating experimental subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm // *J Neurosurg.* – 2006. – Т. 104. – С. 298–304.
55. Srivastava S., et al. Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD // *J Clin Invest.* – 1999. – Т. 104. – С. 503–13.
56. Lee S.Y., Andoh T., et al. 17Beta-estradiol activates ICI 182,780-sensitive estrogen receptors and cyclic GMP-dependent thioredoxin expression for neuroprotection // *FASEB J.* – 2003. – Т. 17. – С. 947–8.
57. Burmester T., Weich B., Reinhardt S., Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain // *Nature.* – 2000. – Т. 407. – С. 520–3.
58. De Marinis E., et al. 17Beta-Oestradiol anti-inflammatory effects in primary astrocytes require oestrogen receptor beta-mediated neuroglobin up-regulation // *J Neuroendocrinol.* – 2013. – Т. 25. – С. 260–70.
59. Lin C.L., et al. 17Betaestradiol activates adenosine A(2a) receptor after subarachnoid hemorrhage // *J Surg Res.* – 2009. – Т. 157. – С. 208–15.
60. Kao C.H., Chang C.Z., et al. 17Beta-Estradiol attenuates secondary injury through activation of Akt signaling via estrogen receptor alpha in rat brain following subarachnoid hemorrhage // *J Surg Res.* – 2013. – Т. 183. – С. e23–30.
61. Arakawa Y., Kikuta K., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Report of seven cases. // *Neurosurgery.* – 2001. – Т. 48. – С. 723–8. 728–730.
62. Shankar J.J., Dos S.M., Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Neuroradiology.* – 2011. – Т. 53. – С. 123–8.
63. Muroi C., Seule M., et al. Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *CurrOpinCrit Care.* – 2012. – Т. 18. – С. 119–26.
64. Anand S., Goel G., et al. Continuous intra-arterial dilatation with nimodipine and milrinone for refractory cerebral vasospasm // *Journal of neurosurgical anesthesiology.* – 2014. – Т. 26. – С. 92.
65. Chowdhury F.H., Haque M.R. Severe hypotension, cardiac arrest, and death after intracisternal instillation of papaverine during anterior



- communicating artery aneurysm clipping. A case report // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2013. – Т. 155. – С. 281-2.
66. Rahme R., Jimenez L., et al. Endovascular management of posthemorrhagic cerebral vasospasm: Indications, technical nuances, and results // *Acta Neurochir Suppl.* – 2013. – Т. 115. – С. 107-12.
67. Deshaies E.M., et al. Evidence-based pharmacotherapy for cerebral vasospasm // *Neurological Research*. – 2009. – Т. 31. – С. 615-20.
68. Niu P.P., Yang G., et al. Effect of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and metaanalysis // *J Neurol Sci*. – 2014. – Т. 336. – С. 146-51.
69. Shimamura N., Ohkuma H. Phenotypic transformation of smooth muscle in vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Transl Stroke Res*. – 2014. – Т. 5. – С. 357-64.
70. Vatter H., Zimmermann M., et al. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. Part I: Inhibitory effect on endothelin(A) receptor-mediated contraction // *J Neurosurg*. – 2005. – Т. 102. – С. 1101-7.
71. Povlsen G.K., Edvinsson L. MEK1/2 inhibitor U0126 but not endothelin receptor antagonist clazosentan reduces upregulation of cerebrovascular contractile receptors and delayed cerebral ischemia, and improves outcome after subarachnoid hemorrhage in rats // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2015. – Т. 35. – С. 329-37.
72. Shen J., Pan J.W., et al. Dissociation of vasospasm-related morbidity and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: A meta-analysis of randomized controlled trials // *J Neurosurg*. 2013. – Т. 119. – С. 180-9.
73. Macdonald R.L., Higashida R.T., et al. Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2) // *Acta Neurochir Suppl.* – 2013. – Т. 115. – С. 27-31.
74. Kim H., Britton G.L., et al. Nitric oxide-loaded echogenic liposomes for treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage // *Int J Nanomedicine*. – 2014. – Т. 9. – С. 155-16579.
75. Fathi A.R., et al. The role of nitric oxide donors in treating cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Acta Neurochir Suppl.* – 2011. – Т. 110. – С. 93-7.
76. Clatterbuck R.E., et al. Controlled release of a nitric oxide donor for the prevention of delayed cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates // *J Neurosurg*. – 2005. – Т. 103. – С. 745-51.
77. Garry P.S., Ezra M., et al. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment — From bench to bedside // *Experimental Neurology*. – 2015. – Т. 263. – С. 235-43.
78. Sehba F.A., et al. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2000. – Т. 20. – С. 604-11.
79. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant // *J Biol Chem*. – 2013. – Т. 288. – С. 26464-72.
80. Simard J.M., Aldrich E.F., et al. Low-dose intravenous heparin infusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary assessment // *J Neurosurg*. – 2013. – Т. 119. – С. 1611-1619.
81. Wurm G., et al. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2004. – Т. 106. – С. 97-103.
82. Yamamoto T., et al. Efficacy of low-dose tissue-plasminogen activator intracisternal administration for the prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *World Neurosurg*. – 2010. – Т. 73. – С. 675-82.
83. Etminan N., et al. Prospective, randomized, open-label phase II trial on concomitant intraventricular fibrinolysis and low-frequency rotation after severe subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. – 2013. – Т. 44. – С. 2162-8.
84. Diring M.N., Bleck T.P., et al. Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference // *Neurocrit Care*. – 2011, Sep. – Т. 15(2). – С. 211-40.
85. Dankbaar J.W., Slooter A.J., et al. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review // *Crit Care*. – 2010. – Т. 14(1) – С. R23.
86. Egge A., et al. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study // *Neurosurgery*. – 2001, Sep. – Т. 49(3). – С. 593-605; discussion 605-6.



87. Suarez J.I. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage // Continuum (MinneapolisMinn). – 2015, Oct. – Т. 21(5 Neurocritical Care). – С. 1263-87.
88. Egge A., et al. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study // Neurosurgery. – 2001, Sep. – Т. 49(3). – С. 593-605; discussion 605-6.
89. Lennihan L., Mayer S.A., et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial // Stroke. – 2000, Feb. – Т. 31(2) – С. 383-91.
90. Koenig M.A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage // Continuum (MinneapolisMinn). – 2012, Jun. – Т. 18(3). – С. 579-97.
91. Ramazan J. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // Neurology. – 2019, July. – Т. 93. – С. e1-e9.
92. Rosenwasser R.H., Armonda R.A., et al. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options // Neurosurgery. – 1999, May. – Т. 44(5). – С. 975-9; discussion 979-80.
93. Chalouhi N., Tjoumakaris S., et al. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients // ClinNeurolNeurosurg. – 2014. – Т. 118. – С. 26-31.
94. Hoh B.L., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine // NeurosurgClin N Am. – 2005. – Т. 16(3). – С. 501-16.
95. Megyesi J.F., Vollrath B., et al. Long-term effects of in vivo angioplasty in normal and vasospastic canine carotid arteries: pharmacological and morphological analyses // J Neurosurg. – 1999. – Т. 91(1) – С. 100-8.
96. Grande A., Nichols C., et al. Treatment of post-hemorrhagic cerebral vasospasm: role of endovascular therapy // Acta Neurochir Suppl. – 2011. – Т. 110(Pt 2). – С. 127-32.
97. Frontera J.A., Gowda A., et al. Recurrent vasospasm after endovascular treatment in subarachnoid hemorrhage // ActaNeurochir Suppl. – 2011. –Т. 110(Pt 2). – С. 117-22.
98. Santillan A., Knopman J., et al. Transluminal balloon angioplasty for symptomatic distal vasospasm refractory to medical therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Neurosurgery. – 2011. – Т. 69(1). – С. 95-101; discussion 102.

*Е.Т. Серикканов, Д. Нұртуған, Р.Е. Минуаров, А.Б. Калиев, Е.Т. Махамбетов*

*«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан*

## **АНЕВРИЗМАЛЫҚ СУБРАХНОИДАЛДЫ ҚАН ҚҰЙЫЛУЛАР ФОНЫНДА ДАМИТЫН ЦЕРЕБРАЛДЫ ВАЗОСПАЗМДЫ ЕМДЕУ МӘСЕЛЕСІНІҢ ЗАМАНАУИ ЖАҒДАЙЫ**

Церебралды вазоспазм аневризмалық субарахноидалды қан құйылулардың (САҚ) ең ауыр асқынуларының бірі болып табылады, сонымен қатар мүгедектік пен өлімнің себебі болатын кешеуілдеп көрінетін церебралды ишемияға алып келеді. Церебралды вазоспазм профилактикасы мен емі мәселелесі қазіргі таңда өзекті және пікірталас туғызуда. Қазіргі таңда ұсынылып отырған сан түрлі препараттар мен емдеу әдістерінің ішінде вазоспазмды сенімді түрде алдын алатын және тоқтатын, және де САҚ-тан кейінгі клиникалық жағдайды әлдеқайда жақсартатын жоғары эффективті әдістер жоқ. Бұл мақалада САҚ-тан кейінгі церебралды вазоспазм жайлы әдеби шолулар, патофизиологиясы, әртүрлі емдеу әдістері қарастырылады.

**Негізгі сөздер:** аневризмалық субарахноидалды қан құйылу, церебралды вазоспазм, кешеуілдеп көрінетін церебралды ишемия, бас ми аневризмасы, баллонды ангиопластика, ЗН терапия.



*Y.S. Serikkanov, D. Nurtugan, R.E. Minuarov, A.B. Kaliyev, Y.T. Makhambetov*

*JSC "National Centre for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

## **CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF TREATMENT OF CEREBRAL VASOSPASM AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGES**

Cerebral vasospasm is one of the severe complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhages, leading to delayed cerebral ischemia with disability and death. The issue of prevention and treatment of cerebral vasospasm remains relevant and debatable. Among the various drugs and methods of treatment of vasospasm proposed to date, there are still no highly effective methods that would reliably prevent and stop vasospasm, as well as significantly improve clinical outcomes after SAH. This article is based on a literature review of various drugs and methods of prevention and treatment of cerebral vasospasm.

**Keywords:** aneurysmal subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia, brain aneurysm, balloon angioplasty, 3H therapy.