

УДК 616.831-005.1-06:616.133.33-007.64-089.87

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-1-60-63

## Первый опыт химической ангиопластики у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в послеоперационном периоде

А.А. Шилов<sup>1</sup>, А.В. Миронов<sup>1</sup>, Е.Г. Учасова<sup>2</sup>, Д.Ю. Наумов<sup>2</sup>, П.А. Шушпанников<sup>1</sup>, В.В. Краснов<sup>1,3</sup>, Е.В. Григорьев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша, Кемерово, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия;

<sup>3</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

**Цель:** оценка результатов применения химической ангиопластики у пациентов после операции клипирования разорвавшихся аневризм церебральных артерий, осложненных церебральным вазоспазмом. **Материал и методы.** Обследованы 18 пациентов 24–66 лет с субарахноидальными кровоизлияниями вследствие разрыва аневризм, которым после клипирования мозговых сосудов выполнялось лечение церебрального вазоспазма методом химической ангиопластики с использованием нимодипина. **Результаты.** Количество сеансов химической ангиопластики варьировало от 1 до 9. В трех случаях отмечен летальный исход, патогенетически несвязанный с субарахноидальным кровоизлиянием. У большинства выписанных отсутствовал дефицит сознания, лишь один пациент был переведен на этап реабилитации с его низким уровнем (10 баллов по шкале комы Глазго). Индекс Линдегарда после окончания химической ангиопластики уменьшился в среднем с 3,8 до 2,7. **Заключение.** Химическая ангиопластика с нимодипином позволяет снизить частоту развития значимых осложнений вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния.

**Ключевые слова:** субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм, химическая ангиопластика, нимодипин

Поступила в редакцию 24.07.2019 г. Принята к печати 30.01.2020 г.

**Для цитирования:** Шилов А.А., Миронов А.В., Учасова Е.Г., Наумов Д.Ю., Шушпанников П.А., Краснов В.В., Григорьев Е.В. Первый опыт химической ангиопластики у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в послеоперационном периоде. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;1:60–3. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-60-63

**Для корреспонденции:** Учасова Евгения Геннадьевна – старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. (650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6), ORCID:0000-0003-4321-8977; e-mail: evg.uchasova@yandex.ru

## The first experience of chemical angioplasty in patients with subarachnoid hemorrhage in the postoperative period

A.A. Shilov<sup>1</sup>, A.V. Mironov<sup>1</sup>, E.G. Uchasova<sup>2</sup>, D.Yu. Naumov<sup>2</sup>, P.A. Shushpannikov<sup>1</sup>, V.V. Krasnov<sup>1,3</sup>, E.V. Grigoriev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia; <sup>2</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; <sup>3</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

**Objective:** The study objective is to assess the results of chemical angioplasty results in patients after clipping of ruptured aneurism of cerebral arteries complicated by cerebral vasospasm. **Methods:** We have examined 18 patients aged from 24 to 66 y.o. with subarachnoid hemorrhage caused by aneurism rupture, who after cerebral vessels clipping received the treatment of cerebral vasospasm by chemical angioplasty with nimodipine. **Results:** The number of chemical angioplasty sessions ranged from 1 to 9. In three cases, there was a fatal outcome pathogenetically not associated with subarachnoid hemorrhage. Most of discharged patients had no deficit in the level of consciousness; only one patient was transferred to rehabilitation stage with its low level (10 points, Glasgow coma scale). Lindegaard ratio decreased on average from 3.8 to 2.7 after the completion of chemical angioplasty. **Conclusions:** Chemical angioplasty with nimodipine allows reducing the development rate of significant vasospasm complications after subarachnoid hemorrhage.

**Keywords:** subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, chemical angioplasty, nimodipine

Received: 24 July 2019; Accepted: 30 January 2020

**For citation:** Shilov AA, Mironov AV, Uchasova EG, Naumov DY, Shushpannikov PA, Krasnov VV, Grigoriev EV. The first experience of chemical angioplasty in patients with subarachnoid hemorrhage in the postoperative period. *Pacific Medical Journal*. 2020;1:60–3. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-60-63

**Corresponding author:** Evgenia G. Uchasova, MD, senior researcher, Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6 Sosnovy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-4321-8977; e-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Церебральный вазоспазм – распространенное осложнение, возникающее после субарахноидального кровоизлияния (САК). Одной из частых причин (50–70 %

случаев) нетравматического САК служит разрыв аневризмы артерий головного мозга [1]. Летальность в первые 2–3 недели при таких сосудистых катастрофах

колеблется от 20 до 30 %, а в течение месяца доходит до 46 %, инвалидами остаются 20–30 % пациентов. Сосудистый спазм при разрыве артериальной аневризмы возникает во всех случаях, однако клинические проявления ишемии головного мозга появляются у 20–30 % пациентов, и у 17 % больных они становятся причиной смерти. Считается, что вазоспазм обусловлен миогенной реакцией на разрыв сосуда или раздражающим действием крови, излившейся в субарахноидальное пространство. Морфологически отмечаются отек и десквамация эндотелия, сокращение гладкомышечных клеток с последующим их некрозом, разрушение наружной и внутренней эластических мембран и коллагеновых волокон адвентиции. Подобные изменения приводят к сужению просвета артерий, изменению их эластичных свойств, пристеночному тромбообразованию и в 20 % наблюдений – к окклюзивному тромбозу. Вазоспазм лимитирует церебральную перфузию вследствие гиповолемии и расстройства церебральной ауторегуляции, что особо значимо в первые шесть дней после кровоизлияния [1, 2]. Для подтверждения диагноза вазоспазма широко используются ультразвуковые методы диагностики, посредством которых обнаруживают повышение средних пиковых скоростей кровотока в интракраниальных артериях [2].

По данным ряда зарубежных источников, наиболее эффективным препаратом для профилактики и купирования церебрального вазоспазма остается нимодипин. В литературе имеются лишь единичные сообщения об использовании в этой ситуации других фармакологических агентов (милринон, верапамил, доноры оксида азота, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы), но их клиническая эффективность до настоящего времени убедительно не продемонстрирована. Внутриаириальное применение таких препаратов, как папаверина гидрохлорид, уменьшает выраженность спазма в дистальных отделах церебральных артерий, однако увеличивает риск возникновения «синдрома обкрадывания», усугубляющего ишемию головного мозга [3]. Крупное рандомизированное контролируемое британское исследование (British Aneurysm Oral Nimodipine Trial) показало значительное снижение частоты церебрального инсульта и неблагоприятных исходов через три месяца приема нимодипина (по сравнению с эффектом плацебо) [4].

Еще в 1977 г. С.М. Fisher et al. [5] опубликовали краткое сообщение, в котором описали связь между церебральным вазоспазмом и ишемическим неврологическим дефицитом. Более 20 лет предпринимаются попытки применить эндоваскулярные методы в лечении вазоспазма, прежде всего транслуминальную баллонную ангиопластику интракраниальных сосудов и химическую ангиопластику. Оба метода имеют свои риски и преимущества [6–8].

Химической ангиопластикой называют процедуру селективного введения лекарственных препаратов

в церебральные артерии. Достоинством данного метода считается местное воздействие лекарственного средства на гладкомышечные клетки сосудов, при этом исключаются системные эффекты и снижение плазменной концентрации препарата вследствие его прохождения через печень [8]. Однако в литературе встречаются лишь немногочисленные публикации, посвященные использованию данной методики в лечении вазоспазма [9, 10]. Цель настоящего исследования заключалась в оценке результатов применения химической ангиопластики у пациентов после операции клипирования разорвавшихся аневризм церебральных артерий, осложненных церебральным вазоспазмом.

#### Материал и методы

В исследование вошли 18 пациентов (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 24 до 66 лет. Все они были оперированы по поводу САК в связи с разрывом аневризмы – большинство в течение первых суток после сосудистой катастрофы. Максимальная задержка оперативного вмешательства (14 дней) в одном случае была связана с поздним переводом больного из отдаленного стационара. Клипирование церебральных сосудов прошло без осложнений, в послеоперационном периоде нарастания неврологического дефицита отмечено не было. Все пациенты находились на лечении в отделении реанимации и получали полноценную терапию, направленную на поддержание адекватного церебрального перфузионного давления, волемического статуса, уровней гемоглобина и гематокрита, газового состава крови.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, пациенты или их законные представители давали информированное согласие на проведение процедуры.

Во всех случаях сеансы химической ангиопластики выполнялись дискретным методом, то есть пациенты ежедневно транспортировались в рентгеноперационную, где во внутреннюю сонную артерию устанавливался диагностический катетер, и через него вводился нимодипин («Нимотоп», компания «Байер»). Доза препарата составила 5 мг (25 мл). В 16 случаях нимотоп вводился в обе внутренние сонные артерии (по 5 мг в каждую). Учитывая, что нимодипин как блокатор кальциевых каналов может вызывать системную гипотонию, во всех случаях в условиях инвазивного мониторинга внутривенно вводился норадреналин с целью поддержания целевого церебрального перфузионного давления.

Скорость кровотока по мозговым сосудам оценивалась методом транскраниальной доплерографии до и после процедуры химической ангиопластики. Показания к ее проведению определялись коллегиально (нейрохирург, реаниматолог, невролог) на основании клинической картины и данных неинвазивного

обследования (мультиспиральная томография, транскраниальная доплерография). Ангиографический контроль ангиоспазма не проводился, так как в большинстве случаев при ангиографии сонных артерий церебральный вазоспазм не определяется.

Процедуру химической ангиопластики осуществляли в среднем через 4,7 суток после операции клипирования аневризмы и через 6,5 дня после развития клиники САК. Количество сеансов варьировало от 1 до 9 и в среднем составило 4,8 на пациента.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения от среднего ( $M \pm SD$ ). Для выявления различий между полученными результатами применялся t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

Исходный неврологический дефицит до химической ангиопластики, оцененный по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), составил в среднем 6,7 балла. Уровень сознания по шкале комы Глазго изначально в среднем равнялся 13,5 балла. У девяти больных аневризмы локализовались в комплексе «передняя мозговая – передняя соединительная артерия», у пяти – в области коммуникативного (4) и офтальмологического (1) сегментов внутренней сонной артерии, у четверых – в сегментах М1 и М2 средней мозговой артерии. Скорость кровотока перед началом химической ангиопластики составила  $233 \pm 61,3$  см/с. Исходный индекс Линдегарда находился на уровне  $3,8 \pm 0,6$ .

За время пребывания в стационаре умерли трое больных, у которых тем не менее отмечался регресс церебрального вазоспазма по данным доплерографии. В двух случаях причиной смерти стал сепсис (причем у одного пациента на фоне СПИД). Причиной третьего летального исхода послужило острое внутрибрюшное кровотечение. В одном случае при выполнении ангиопластики зафиксирована диссекция внутренней сонной артерии без клинических проявлений. Данное осложнение потребовало незапланированного лечебного вмешательства – стентирования сосуда (принимая во внимание необходимость антитромботической терапии после стентирования, дальнейшее проведение химической ангиопластики было прекращено).

Неврологический дефицит при выписке из стационара по NIHSS составил в среднем 3,8 балла. У большинства выписанных отсутствовал дефицит сознания (15 баллов по шкале комы Глазго), лишь один пациент был переведен на этап реабилитации с низким уровнем сознания – в сопоре (10 баллов по шкале комы Глазго). Средняя скорость кровотока по окончании курса химической ангиопластики составила  $189,6 \pm 37,5$  см/с ( $p = 0,544$  по сравнению

с исходным), а при выписке достоверно снизилась до  $152,6 \pm 35,2$  см/с ( $p = 0,256$  по сравнению с исходным). Индекс Линдегарда после окончания химической ангиопластики снизился до  $2,7 \pm 0,8$ , что также оказалось статистически недостоверным ( $p = 0,31$ ) в динамике с исходным показателем.

#### Обсуждение полученных данных

В проведенном исследовании зафиксирована 16,6 % госпитальная летальность при химической ангиопластике у больных, оперированных по поводу САК. Однако летальные исходы не были патогенетически связаны с самой процедурой. Это согласуется с данными мета-анализа (1973–2002 гг.), включившего 33 исследования, где показано снижение летальности при САК лишь на 17 % [11].

В нашей работе всем больным сеансы химической ангиопластики проводились ежедневно. Существует и метод непрерывного введения нимодипина через микрокатетер, оставленный во внутренней сонной артерии (исследование CLINA) [12]. Положительным моментом упомянутой методики считается меньшая инвазивность, связанная с отсутствием необходимости многократной катетеризации. Однако при попытке применения этой манипуляции мы столкнулись с дислокацией микрокатетера в аорту. Тем не менее можно заключить, что данная методика введения нимодипина более рациональна, а для профилактики дислокации устройств в дальнейшем мы планируем использовать комплекс-диагностический или проводниковый катетер с микрокатетером. Единственным ограничением с нашей точки зрения здесь можно назвать возможность проведения химической ангиопластики только унилатерально.

В настоящее время показания к химической ангиопластике до конца не определены. В нашем исследовании в девяти случаях показанием было нарастание спазма по данным транскраниальной доплерографии (рост скорости церебрального кровотока более 50 см/с за сутки). В семи случаях решение о назначении химической ангиопластики принято на основании клинических данных: развитие общемозговой симптоматики (5 пациентов) и очагового неврологического дефицита (2 пациента). В двух наблюдениях критерием для проведения химической ангиопластики стало появление отека головного мозга. Следует отметить и тот факт, что достоверно значимого уменьшения индекса Линдегарда мы не получили. С другой стороны, имеется неплохой клинический результат – 83,3 % выживших. Более того, 9 пациентов из 15 выживших (60 %) не имели неврологического дефицита при выписке. Вероятно, это связано с несколькими причинами. Во-первых, САК-индуцированный вазоспазм – сложный процесс, частично обусловленный замедленной и обратимой васкулопатией, нарушением ауторегуляторной функции и гиповолемией,

вызывающих региональное снижение церебральной перфузии до степени ишемии [13, 14]. Во-вторых, диагноз церебрального вазоспазма определяется как клинический, но сам вазоспазм может быть и асимптомным [5]. Так, в нашем исследовании он был симптомным лишь в 38,9 % случаев. Известно, что вазоспазм развивается у 50–70 % пациентов с САК, но только половина из них испытывает симптомы ишемического неврологического дефицита [3]. Следует отметить, что невозможно инструментально оценить состояние дистальных артерий мелкого калибра, которые также считаются точкой приложения эффектов нимодипина. Положительная динамика в неврологическом статусе при отсутствии значимого уменьшения индекса Линдегарда, может быть обусловлена именно воздействием этого препарата на артерии мелкого калибра. В проведенном исследовании у трех больных после химической ангиопластики не отмечалось снижения скорости кровотока по церебральным артериям, при этом в одном случае зафиксирован летальный исход, а в двух других – больные выписаны без неврологического дефицита.

#### Заключение

Своевременное проведение химической ангиопластики позволяет уменьшить вероятность развития значимых осложнений вазоспазма, прежде всего ишемического неврологического дефицита, после САК. В то же время до конца четко не определены показания к этой процедуре, методики ее проведения и критерии прекращения. Для более детального понимания роли химической ангиопластики в лечении церебральных сосудистых катастроф потребуются многоцентровые клинические исследования. Вероятно, необходим и сравнительный анализ госпитальных результатов со схожими группами больных, которым химическая ангиопластика не выполнялась.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Участие авторов:

Разработка концепции исследования – ЕВГ, АВМ

Сбор и обработка материала – ААШ, ВВК, ПАШ, ДЮН

Статистическая обработка – ЕГУ

Написание текста – ААШ, ВВК

Редактирование – ЕВГ, ЕГУ

#### Литература / References

1. Wartenberg K, Schmidt J, Claassen J, Temes R, Frontera J, Ostapovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617–23.
2. Newell DW, Grady MS, Eskridge JM, Winn HR. Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery*. 1990;27:574–7.
3. Keyrouz SG, Diringner MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11:220. doi: 10.1186/cc5958
4. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989;298:636. doi: 10.1136/bmj.298.6674.636
5. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm – the clinical manifestations. *Neurosurgery*. 1977;1:245–8.
6. Mindea SA, Yang BP, Bendok BR, Miller JW, Batjer YY. Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*. 2006;21(3):E13.
7. Brisman JL, Eskridge JM, Newell DW. Neurointerventional treatment of vasospasm. *Neurological Res*. 2006;28:769–76.
8. Калинин А.А., Петриков С.С. Химиоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(3):60–7. [Kalinkin AA, Petrikov SS. Chemoangioplasty in the treatment of vascular spasm in patients with ruptures of cerebral arteries aneurysms. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(3):60–7 (In Russ).]
9. Hejčl A, Cihlář F, Smolka V, Vachata P, Bartoš R, Procházka J, et al. Chemical angioplasty with spasmolytics for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir*. 2017;159(4):713–20.
10. Белоконов О.С., Можейко Р.А., Слетов А.А. Результаты рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения больных с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии в условиях стационара. *Мед. вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1):90–2. [Belokon OS, Mozheiko RA, Sletov AA. The results of endovascular methods of diagnosis and treatment of patients with hemorrhagic stroke of aneurysmatic etiology in the hospital. *Medical Journal of the North Caucasus*. 2016;11(1):90–2 (In Russ).]
11. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: A meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):635–42.
12. Logallo N, Bothun ML, Guttormsen AB, Holmaas G, Kråkenes J, Thomassen L, et al. Continuous local intra-arterial Nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *J Neurol. Surg Rep*. 2015;76(1):e75–8. doi: 10.1055/s-0034-1543976
13. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, Amthauer H, Plotkin M, Küchler I, Unterberg AW. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke*. 2004;35(3):638–43.
14. Schneider UC, Dreher S, Hoffmann K-T, Schmiedek P, Kasuya H, Vajkoczy P. The use of nicardipine prolonged release implants (NPRI) in microsurgical clipping after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: comparison with endovascular treatment. *Acta Neurochir*. 2011; 153(11):2119–25.