

**Интраартериальное введение верапамила для профилактики и лечения
церебрального ангиоспазма после САК вследствие разрыва аневризм сосудов
головного мозга**

К.м.н. Микеладзе К.Г., к.м.н. Окишев Д.Н., д.м.н. Белоусова О.Б., Коновалов Ан.Н.,
к.м.н. Пилипенко Ю.В., Агеев И.С., к.м.н. Шехтман О.Д., к. м. н. Курдюмова Н.В.,
Табасаранский Т.Ф., к.м.н. Окишева Е.А.*, член-корр РАН, д.м.н. Элиава Ш.Ш., д.м.н.
Яковлев С.Б.

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Москва, Россия, *ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
Москва, Россия

Цель работы - анализ эффективности интраартериального введения верапамила (ИВВ) в лечении ангиоспазма у больных с САК и определение оптимальных параметров методики процедуры. В ряде работ продемонстрирована эффективность интраартериального введения сосудорасширяющих препаратов, в частности, верапамила, для лечения ангиоспазма после аневризматического САК, что позволило включить этот метод в рекомендательный протокол по лечению больных с САК [1,2,3 4 - 7].

Материал и методы. Проанализирован эффект ИВВ у 35 больных в остром периоде САК, из них 77,2% - в III – V стадии по Hunt – Hess. Критерии включения: ИВВ в пределах двух недель после САК; выключенная аневризма; доза верапамила за процедуру не менее 15 мг; катамнез не менее трех месяцев. Конечные точки оценки эффективности метода: динамика спазма по данным ангиографии и транскраниальной доплерографии (ТК УЗДГ); появление очагов ишемии; клинический исход по модифицированной шкале Рэнкина.

Результаты. Выполнено 76 процедур ИВВ. Доза верапамила на процедуру составила в среднем $36,7 \pm 9,7$ мг, число процедур варьировало от 1 до 5. Введение в один бассейн выполнено в 12 случаях, в два – в 48, в три – в 15. Типичными побочными реакциями были снижение АД и ЧСС, подъем ВЧД. При ТК УЗДГ во всех случаях отмечены признаки уменьшения ангиоспазма - снижение ЛСК по М1 СМА на 20 - 40% от исходного. Скончалось 4 больных (11,4%), из них лишь один - вследствие прогрессирования ангиоспазма. При оценке спустя 3 месяца и более после выписки благоприятные исходы отмечались в 74,3% случаев.

Заключение. ИВВ сопряжено с низким риском значимых осложнений. ИВВ необходимо проводить в условиях контроля системной гемодинамики и ВЧД. Показанием для ИВВ

служат признаки умеренного нарастающего или выраженного ангиоспазма, определяемого по ТК УЗДГ и/или ангиографии. Допустимо проведение процедур ИВВ ежедневно. Необходимо дальнейшее уточнение методики проведения ИВВ и оценки клинических результатов в условиях проспективного исследования.

Ключевые слова: САК, лечение ангиоспазма, интраартериальное введение верапамила.

Введение

Одна из ведущих проблем в лечении больных в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК) – спазм сосудов головного мозга с последующей отсроченной церебральной ишемией, значительно ухудшающей клинический исход [1]. В клинике и эксперименте апробированы различные методы профилактики и лечения ангиоспазма, но ни один из них не признан высокоэффективным и достаточным [2, 3]. Это обосновывает продолжение поиска путей предотвращения и лечения этого осложнения САК.

В ряде работ с обнадеживающими результатами продемонстрировано использование интраартериального введения сосудорасширяющих препаратов, в частности, верапамила [4-7]. Единого протокола применения метода интраартериального введения верапамила (ИВВ) с указанием времени начала терапии, способа введения, его кратности и других методических особенностей, в настоящее время нет. Тем не менее, положительный эффект интраартериального введения различных спазмолитических препаратов, продемонстрированный на достаточно больших сериях больных, позволил включить этот метод в последние опубликованные рекомендации по лечению больных с САК (Класс IIa, уровень доказательности B) [2].

В НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (с 2017г - ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ) метод ИВВ используется на протяжении последних 5-ти лет.

Материал и методы

В период с 2012 по 2017г ИВВ выполнено 42 больным, поступившим в институт в остром периоде после кровоизлияния из аневризмы сосудов мозга. Препарат применяли вне инструкции (off-label), после получения разрешения этического комитета ННМИЦ нейрохирургии и по решению врачебной комиссии в каждом случае.

Критериями включения в исследование стали: первая (или единственная) процедура введения верапамила не позже, чем в течение двух недель после последнего САК; общая доза введения верапамила за процедуру не менее 15 мг; катамнез не менее трех месяцев после выписки больного.

В соответствии с этими критериями в группу ретроспективного анализа включены 35 больных. Их средний возраст составил $46,7 \pm 14,5$ лет (от 8 до 77 лет), соотношение мужчин и женщин - 13/22. По локализации аневризмы распределились следующим образом: ВСА – 7, СМА – 7, ПМА – 19, ОА – 2 человека. Предоперационная оценка и дальнейшее ведение больных осуществлялись в соответствии с общими принципами ведения пациентов в остром периоде САК: оценка по шкале Hunt-Hess при поступлении; КТ головы при поступлении и в динамике, с оценкой массивности кровоизлияния по Fisher, выявлением ишемических очагов и их характеристикой. Диагностику и определение выраженности ангиоспазма проводили по данным диагностической селективной церебральной ангиографии (АГ) или СКТ ангиографии (СКТ-АГ), а также по данным ежедневной транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТК УЗДГ). Операция выключения аневризмы выполнена всем больным (в 26 случаях - микрохирургическая, в 9 – эндоваскулярная); по показаниям выполнялись вспомогательные операции (наружное вентрикулярное дренирование - НВД, декомпрессивная трепанация черепа - ДТЧ). Лечение проводили в условиях ОРИТ с мониторингом основных показателей гомеостаза. По показаниям устанавливали паренхиматозный датчик для мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) [8].

ИВВ проводилось только после выключения аневризмы. Показания к ИВВ и особенности методики изложены в разделе «Результаты». Фиксировали следующие данные относительно проведения процедуры ИВВ: сутки выполнения первой процедуры после САК; разовую дозу и общее количество препарата; параметры системной гемодинамики во время манипуляции; динамику данных ТК УЗДГ; динамику неврологического статуса; динамику состояния мозга по КТ; динамику спазма по данным АГ. Расчет степени сужения сосуда производили в процентах относительно стандартного среднестатистического диаметра. Этот показатель для внутренних сонных артерий (ВСА) составляет 4мм, для средних мозговых артерий (СМА) - 3,2мм, для наиболее крупной передней мозговой артерии - 2,6мм, для основной артерии (ОА) - 3мм [9, 10]. В зависимости от степени сужения просвета артерии выделяли легкий (до 30% диаметра), умеренный (30-60%) и выраженный (более 60%) ангиографический спазм [7]. По аналогии с показателями стенозирования артерий, используемыми при определении показаний к каротидной эндартерэктомии, выделена группа с выраженностью сужения просвета сосудов более 70%.

Конечными точками оценки эффективности метода были: динамика спазма по данным АГ, сразу после введения препарата и отсрочено (последнее - в случае выполнения повторной АГ); динамика ангиоспазма по данным ТК УЗДГ (через час после процедуры и отсрочено); появление очагов ишемии на фоне и после завершения курса лечения

верапамилом (увеличение/появление новых очагов в случае имевшихся до начала лечения очагов); появление отсроченного неврологического дефицита. Для оценки исхода использовали модифицированную шкалу Рэнкина - mRs [11] на момент выписки и спустя 3 и более месяцев после выписки.

Результаты

Характеристика больных до операции.

Состояние большинства больных до операции было тяжелым - в 77,2% случаев оно оценивалось как III – V стадия по Hunt – Hess. У 90,6% больных массивность САК соответствовала 3 – 4 степени по Fisher (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по шкале Hunt-Hess и массивности кровоизлияния по шкале Fisher при поступлении.

стадия по Hunt-Hess		
I	1	2,9%
II	7	20%
III	16	45,7%
IV	8	22,9%
V	3	8,6%
массивность САК, по Fisher		
0 - 1	0	-
2	3	9,4%
3	8	25%
4	21	65,6%
Нет данных	3	

Всем больным операция на аневризме выполнена в сроки не позднее 14 суток после САК. Медиана срока операции - четвертые сутки. В 12-и случаях во время хирургического вмешательства на аневризме выполнена первичная ДТЧ, в трех случаях ДТЧ была произведена отсрочено, по жизненным показаниям. Таким образом, ДТЧ выполнена у 40% больных. У 14 больных в течение нескольких первых дней после операции функционировал НВД – также 40% больных. При эндовазальных операциях в трех случаях из 9 (33%) верапамил был введен интраоперационно, после окклюзии аневризмы.

Характеристика больных после операции и показания к ИВВ.

При определении показаний к ИВВ опирались на послеоперационную оценку и динамику клинических и инструментальных признаков ангиоспазма.

Оценка клинического состояния пациента к моменту первой процедуры ИВВ была малоинформативной, так как многие больные находились в состоянии медикаментозной седации. Тем не менее, девяти больным введение верапамила было выполнено на фоне

явного клинического ухудшения. При этом опирались на такие клинические признаки, как появление/нарастание общемозговых или очаговых симптомов при отсутствии каких либо других причин ухудшения (ВМГ, гидроцефалия и др.). Учитывали также интраоперационную визуализацию ангиоспазма. В остальных случаях ориентировались на инструментальные показатели ангиоспазма: показаниями для начала курса ИВВ считали признаки умеренного, но быстро нарастающего ангиоспазма и признаки выраженного ангиоспазма по ТК УЗДГ [12].

Ишемические очаги до ИВВ выявлены при КТ у 8 пациентов. Из них в 7 случаях очаги расценены, как обусловленные ангиоспазмом (не связанные с интраоперационным повреждением какой-либо артерии). У трех пациентов выявлены ишемические очаги, связанные с выключением или стенозированием артерии во время операции. Оценка этиопатогенеза очагов ишемии совпала при независимой оценке двумя исследователями.

Дозы препарата и методика введения.

При клинических и/или доплерографических признаках ангиоспазма выполняли стандартную селективную церебральную АГ и, при подтверждении ангиоспазма, селективно вводили верапамил в спазмированные артерии. Верапамил вводили в концентрации 0,25мг/мл со средней скоростью 10мл в минуту. Допустимый диапазон вводимой дозы за процедуру определен после анализа доступной литературы по внутриартериальному введению препарата (см. обсуждение, табл. 5). Доза препарата подбиралась произвольно и зависела от выраженности вазоспазма, но была не менее 15мг за процедуру. Доза верапамила на процедуру составила в среднем $36,7 \pm 9,7$ мг (от 15 до 50мг). Препарат вводили в ручном режиме, ориентируясь на данные мониторинга системной гемодинамики, внутричерепного давления, клинической реакции пациента на процедуру.

Первая процедура ИВВ выполнялась в различные сроки после САК, в интервале от 2х до 14 дней. Средние сутки первого ИВВ – $7,4 \pm 3,2$. Число процедур ИВВ варьировало от 1 до 5 (табл. 2). Применяли как повторную катетеризацию бедренной артерии, так и интродьюсер с ежедневным промыванием физиологическим раствором. Осложнений, связанных с этими манипуляциями, не было. Всего выполнено 76 процедур ИВВ. Большинству больных с повторным ИВВ процедура выполнялась ежедневно. В некоторых случаях при компенсированном после первых процедур состоянии следующее ИВВ могло быть выполнено через 1 – 3 дня. Таким образом, максимальная длительность курса лечения составила 8 дней. Общая доза верапамила на курс в среднем составила 78,6мг (от 15 до 220мг), медиана - 55мг (32,5; 107,5мг). В ряде случаев верапамил вводили только в максимально ангиографически спазмированный или клинически значимый сосудистый

бассейн, в других случаях - во все бассейны. Введение в один бассейн выполнено в 12 случаях, введение в два бассейна – в 48 случаях, введение в три бассейна – в 15 случаях.

Таблица 2. Распределение больных по количеству проведенных процедур ИВВ.

Количество процедур ИВВ у одного больного	Количество больных	Всего процедур ИВВ
1	14	14
2	9	18
3	6	18
4	4	16
5	2	10
Всего	35	76

Побочные эффекты и осложнения при ИВВ.

Достаточно часто непосредственно во время введения препарата наблюдались типичные для верапамила изменения системной гемодинамики в виде снижения АД и брадикардии. Падение систолического АД более чем на 11 мм рт. ст. и/или снижение ЧСС на 5 уд/мин и более наблюдалось в 43 случаях (57,3%). Падение АД на 50 мм рт. ст. наблюдалось в 8 случаях (10,7%), снижение ЧСС более чем на 20 уд/мин – в тех же 8 случаях (10,7%). Эти реакции развивались и у больных, получавших до и во время введения верапамила инотропную поддержку. При снижении АД более, чем на 30% от исходного, дополнительно вводили вазопрессоры. Следует отметить, что длительность снижения АД не превышала 1 – 2 минуты, и каких-либо клинических осложнений, связанных с колебаниями гемодинамических показателей, не отмечалось.

В 8 случаях ИВВ производилось на фоне инвазивного мониторинга ВЧД. Во всех случаях на фоне введения препарата фиксировался подъем ВЧД, на величину до 10мм рт ст от исходного, которое у всех больных не превышало 20 мм рт ст. При подъеме АД использовались следующие методы его коррекции: открытие НВД, если он был установлен; введение маннитола. Эти меры приводили к нормализации ВЧД. В одном случае наблюдался неконтролируемый подъем ВЧД до 40 мм рт ст, потребовавший выполнения срочной ДТЧ.

Динамика ангиоспазма при введении верапамила.

Расчет выраженности ангиографического спазма выполнен у 30 больных из 35, так как у 5 больных в связи с техническими проблемами достоверные расчеты были невозможны. Во всех случаях было установлено умеренное либо выраженное сужение

просвета магистральных сосудов. Выраженность спазма оценивали в максимально спазмированном бассейне по худшему показателю за время лечения (табл. 3). Наряду с этим показателем, у всех больных рассчитывали выраженность спазма в сегменте М1 СМА. Ангиографический спазм в артериях 2-го и 3-го порядка наблюдался у 21 пациента (70%).

В 6ти случаях выполнен АГ контроль эффективности процедуры ИВВ через 30 минут после введения: во всех случаях зафиксировано увеличение диаметра сосуда и церебральной перфузии (рис.1).

Эффект увеличения просвета сосудов в большей степени был выражен для максимально спазмированных участков. При ТК УЗДГ после процедуры (в пределах 1 часа) во всех случаях отмечено снижение ЛСК по М1 СМА на 20 - 40% от исходного (в среднем - на 27%) . Это различие на следующий день исчезало.

При повторных введениях динамика ангиографического спазма оценена в 16-и случаях. В 68,8% (11 случаев) отмечено нарастание спазма, а его устойчивый регресс на фоне процедур отмечен лишь в 12,5% случаев (2 пациента). При этом в одном из этих двух случаев курс ИВВ был начат на 10ый день, а в другом – на 13ый день, то есть в период, когда регресс спазма может быть обусловлен естественным течением этого осложнения. Новые ишемические очаги (отсроченная ишемия) после начала курса ИВВ возникли в 12ти случаях (34,3%).

Таблица 3. Выраженность ангиоспазма по данным ангиографии.

Степень ангиоспазма	Количество больных (%)	
	Бассейны М1 СМА, А1 ПМА, ОА	оценка только бассейна М1 СМА
умеренный 30-60%	6 (20%)	11(36,7%)
выраженный 60-100%	24 (80%)	19 (63,3%)
Всего	30 (100%)	
более 70%	17 (56,7%)	13 (43,3%)

Ближайшие и отдаленные исходы лечения.

Исходы лечения 35 больных представлены в табл. 4. К моменту выписки благоприятные исходы (0 – 3 по mRs) отмечались у 28,6% (10 человек).

Скончалось 4 больных (11,4%). Из них лишь один скончался вследствие прогрессирования ангиоспазма в бассейне СМА, при этом курс ИВВ у него начато уже после появления обширного ишемического очага на фоне прогрессирования ангиоспазма. Причины смерти трех других больных: послеоперационные ишемические изменения в стволе мозга у больной с аневризмой ОА, оперированной эндоваскулярно; тяжелая соматической патология; сепсис.

В отдаленном периоде состояние большинства выживших больных улучшилось. При оценке спустя 3 месяца и более после выписки благоприятные исходы отмечались в 74,3% случаев.

Таблица 4. Ближайшие и отдаленные исходы лечения, оценка по mRs.

Оценка по mRs	Ближайший исход,			катамнез > 3 мес,		
	человек, %			человек, %		
0	0	0%	28,6%	2	7,7%	74,3%
1	1	2,9%		7	20,0%	
2	2	5,7%		8	22,9%	
3	7	20%		9	25,7%	
4	14	40%	71,4%	2	5,7%	25,7%
5	7	20%		3	8,6%	
6 (смерть)	4	11,4%		4*	11,4%	
всего	35	100%		35	100%	

*Смерть в ближайшем периоде

При сопоставлении исходов с различными параметрами был установлен ряд фактов.

Не было выявлено зависимости ближайших и отдаленных исходов от тяжести состояния при поступлении по шкале Hunt-Hess. Следует отметить, что ни один из трех больных V стадии по Hunt-Hess не умер. Из 11 больных IV – V стадии по Hunt-Hess в отдаленном периоде неблагоприятные исходы (mRs 4 - 6) наблюдались лишь у двух.

Ближайшие исходы у 8 больных, которым ИВВ выполнялась после появления вторичных ишемических очагов вследствие ангиоспазма, были хуже, но отличие было недостоверным - на уровне тенденции ($p = 0,09$). В ближайшем послеоперационном периоде оценка по mRs у каждого из них была 4 и выше. У 6 из этих больных за время лечения отмечалось появление новых вторичных ишемических очагов, либо расширение зоны ишемии, что достоверно отличало эту группу больных от остальных пациентов ($p=0,01$). В отдаленном периоде трое из них восстановились до 3 баллов по mRs, тем не

менее, исходы в этой группе оставались хуже, чем у больных без вторичной ишемии до ИВВ, причем различия стали более очевидны ($p<0,05$).

Из 9 больных, которым процедуру ИВВ начали на фоне клинического ухудшения, только у одной ближайший исход лечения можно было назвать относительно удовлетворительным (mRs - 3). В этой группе больных также наблюдалось достоверное отличие в ближайших исходах по отношению к остальным пациентам ($p<0,05$). У четырех из этих больных также отмечалось появление вторичных ишемических очагов после процедуры.

При оценке зависимости исходов заболевания от выраженности выявляемого при ангиографии ангиоспазма получен достоверно худший результат в ближайшем периоде в случае сужения диаметра сосуда хотя бы в одном бассейне более чем на 70% ($p=0,02$). При выборе других критериев оценки ангиоспазма (степень менее 70%, только сегмент М1 СМА) выявить зависимость не удалось. Отметим, что среди 8 больных с умеренным спазмом лишь у одного появился вторичный ишемический очаг, при этом среди 22 больных с выраженным ангиографическим спазмом вторичные очаги появились у 9 больных (12,5% и 40,9% соответственно). Из 20 случаев, в которых мы регистрировали ангиографический спазм сегментов 2-го и 3-го порядка, в 9 (45%) появились вторичные ишемические очаги уже после начала курса ИВВ. Среди больных без ангиографического спазма аналогичных сегментов вторичная ишемия не возникла ни в одном случае.

Обсуждение

Поиск эффективной методики лечения ангиоспазма у больных после аневризматического САК – одна из важнейших задач, требующих решения. К настоящему времени не существует медикаментозного лечения, значимо и достоверно влияющего на развитие и течение сосудистого спазма [2]. Одним из эффективных методов лечения локального спазма может служить баллонная ангиопластика. Однако, данная методика способна разрешать лишь сегментарный спазм достаточно крупных сосудов, но не эффективна в случае спазма дистальных ветвей и имеет достаточно большое число осложнений – до 7% [7, 13, 14].

Интраартериальное введение спазмолитических препаратов способно быстро обеспечить максимальную концентрацию препарата непосредственно в спазмированном отрезке сосуда, в связи с чем в ряде исследований оценивается возможность такого способа лечения. Для интраартериального введения в разные периоды времени были использованы различные препараты: папаверин, нимодипин, нитроглицерин, верапамил, милринон, фасудил, колфосин даропат [15]. Доступность верапамила, его низкая цена, обладающие

результаты ряда исследований при низком количестве осложнений (табл. 5) – факторы, которые послужили основанием выбора этого препарата для нашего исследования.

Верапамил представляет собой антиаритмический препарат из группы дифенилалкиламинов, IV класса по классификации Вогана-Вильямса. Верапамил относится к блокаторам потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, обладает антиаритмической, антиангинальной и антигипертензивной активностью. При системном назначении (пероральном, внутривенном) препарат действует в первую очередь на сердце: подавляет деятельность синусового и атрио-вентрикулярного узла, замедляет проводимость, увеличивает эффективный рефрактерный период. Верапамил также снижает тонус гладкой мускулатуры коронарных и периферических артерий, а также общее периферическое сосудистое сопротивление, благодаря чему является препаратом выбора для лечения вазоспастической стенокардии. Период полувыведения при внутривенном введении двухфазный: ранний — около 4 мин, терминальный — 2–5 ч. После в/в введения антиаритмическое действие развивается в течение 1–5 мин, гемодинамические эффекты (вазодилатация, снижение артериального давления) — в течение 3–5 мин и сохраняются в течение 10–20 мин [16, 17]. О фармакодинамических и фармакокинетических особенностях после интраартериального введения известно мало. В опытах на животных показано, что эффект вазодилатации возникает через 30 минут [18, 19]. В связи с временным эффектом дилатации сосудов, ряд авторов объясняют положительный эффект после введения верапамила при САК его большей тропностью к резистивным артериолам (преартериолам) [19, 20].

ИБВ для лечения ангиоспазма впервые использовано в кардиологии для лечения спазма коронарных артерий в 1988 г [21]. Впоследствии были описаны случаи интракоронарного введения верапамила у пациентов с острым коронарным синдромом, что приводило к статистически значимому улучшению коронарного кровотока [22]. Впервые влияние ИБВ на мозговой кровоток у человека описано Joshi и соавторами в 1997 г [23]. Первая серия из 29 пациентов, получивших курс ИБВ по поводу церебрального ангиоспазма, опубликована Feng в 2002 г [4]. В последующем опубликованы еще 5 оригинальных статей, описывающих подобные серии пациентов (табл. 5). В каждой из этих работ авторы достаточно произвольно выбирали используемую дозу верапамила. Рекомендованная доза для внутривенного введения – 5-10 мг [16]. В опубликованных работах доза варьировала от 3 до 360 мг на процедуру, при введении за различный промежуток времени. В зависимости от эффекта лечения, выраженности спазма авторы могли повторять процедуру многократно; так, в серии Jun (UCSF Medical Center) более чем половине больных проводились повторные введения [7]. Albanese и соавторы пошли по

другому пути, проводя больным многочасовую инфузию раствора верапамила с добавлением гепарина [6]. В опубликованных работах представлены следующие доказательства эффективности ИВВ для профилактики и лечения церебрального ангиоспазма: ангиографически подтвержденное расширение артерий (в особенности максимально спазмированных) спустя 20-30 минут после процедуры и сравнительно хорошие клинические результаты лечения больных в случае использования данного вида лечения (табл. 5). Работ, сравнивающих сопоставимые группы больных с и без использования ИВВ, нами в литературе не обнаружено.

Таблица 5. Опубликованные результаты по применению ИВВ у больных с аневризматическим САК.

Автор, год	Кол-во больных	Доза за процедуру, мг	Доказательства эффективности
Feng, 2002 [4]	29	$3,1 \pm 0,3$ мг	В 10-ти случаях делали контрольную АГ через 10-15 минут, наблюдали расширение спазмированных сосудов. В 5 из 17-и случаев - положительная клиническая динамика после введения.
Mazumdar, 2006 [24]	15	7,4 (от 2,5 до 10) мг	Не выявили различий диаметра сосудов до и после введения. Время контрольного снимка не указано. Не выполнено условие 20-30 минутного ожидания после введения верапамила.
Keuskamp, 2008 [5]	10	41 ± 29 мг	Расширение сосудов в 10 из 12 процедур. Положительная клиническая динамика в 8 случаях.
Sehy, 2010 [25]	12	22 ± 8 , max – 30 мг	Сосуды, в особенности участок спазма, достоверно шире через 20-30 минут после введения 10 мг верапамила
Albanese, 2010 [6]	12	Пролонгированная инфузия 20-50 мг/час, в среднем –	Во всех случаях - ангиографическое разрешение спазма. В том числе, расширение периферического русла. Хорошие клинические результаты.

		164мг(70-360мг) за процедуру	
Jun, 2010 [7]	189	3-55мг	Сравнительно хорошие клинические результаты: 115 (61%) – удовлетворительный исход, 55 (29%) – неудовлетворительный.

На основании анализа доступной литературы и обсуждения методики мы пришли к выводу о большей безопасности болюсного введения верапамила в разовой дозировке до 20мг на каждый каротидный бассейн и до 10мг - на вертебро-базиллярный бассейн. От пролонгированного введения верапамила на текущем этапе было решено отказаться в связи с возможностью тромбоэмболических осложнений. Таким образом, максимальная доза верапамила на процедуру в нашей работе составила 50мг. В случае умеренного спазма мы ограничивались меньшими дозами, особенно на начальном этапе работы. Во всех 6 случаях ангиографического контроля спустя 30 минут зафиксировано расширение оцениваемых сегментов с тенденцией к большему влиянию на спазмированные сосуды, что согласуется с опубликованными в литературе результатами. Значимое снижение скорости кровотока по ТК УЗДГ также фиксировалось во всех случаях. Однако, улучшение, как по данным ангиографии, так и по ТК УЗДГ, в подавляющем большинстве случаев не фиксировалось на следующий день. В связи с очевидностью временного эффекта процедуры мы прибегали к многократному введению верапамила в 60% случаев. [24,25] Решение о возможности повторного введения препарата сформировалось на основании хорошей переносимости процедуры при однократном введении и на появлении ультразвуковых признаков рецидива ангиоспазма в короткие сроки после первого введения верапамила. Помимо ТК УЗДГ, при решении вопроса о повторной процедуре опирались также на клинические данные – клиническое ухудшение обосновывало продолжение ИВВ. Полученные результаты позволили нам считать оправданными ежедневные процедуры ИВВ, в отличие от рекомендаций Jun и соавт., предлагающих проводить лечение 1 раз в 3 дня. Риски и технические сложности при проведении процедуры ИВВ несколько раз в день, а также при пролонгированном введении препарата через фиксированный катетер, по нашему мнению, превышают возможную пользу от подобных схем.

Описываемая серия включала достаточно тяжелых больных: III - V стадия по шкале Hunt-Hess у 77,2% больных, САК 3 - 4 степени по шкале Fisher у 90,6%. В связи с этим мы считаем, что полученные результаты (удовлетворительный исход в 28,6% случаев при выписке и в 74,3% случаев в отдаленном периоде) могут свидетельствовать об

эффективности методики ИВВ, однако это положение требует подтверждения путем проведения проспективных исследований. По нашим данным, на исход лечения значительно влияет наличие ишемических очагов, сформировавшихся до начала введения верапамила. Это объясняется как необратимостью изменений мозга в участках ишемии, так и ограниченной «терапевтической силой» методики болюсного интраартериального введения верапамила в случае развернутого спазма, что проявляется формированием новых очагов. Этим же объясняются и худшие результаты лечения у больных, которым ИВВ начали на фоне ухудшения клинического состояния. Изменение диаметра магистральных сосудов к моменту повторного введения верапамила – условный показатель эффективности лечения, так как неблагоприятный исход может быть связан со спазмом периферических сосудов. Это заставляет задуматься о целесообразности суперселективной катетеризации ветвей магистральных артерий для введения верапамила непосредственно в спазмированные артерии. Отметим, что наличие вторичных ишемических очагов – не противопоказание к проведению ИВВ. Мы полагаем, что процедура может остановить прогрессирование заболевания, благоприятно повлиять на зону пенумбры.

В приведенной серии, как и в опубликованной литературе, показано минимальное и контролируемое влияние процедуры ИВВ на системную гемодинамику. Случаи неконтролируемого повышения ВЧД описаны в нескольких работах и были также и в нашей серии [6, 7]. В связи с этим, при тяжелых кровоизлияниях мы рекомендуем проведение ИВВ в условиях регистрации ВЧД. Риск неконтролируемой ВЧГ при ИВВ ниже при проведении процедуры у больных с наружным вентрикулярным дренированием, либо в условиях выполненной декомпрессивной краниоэктомии.

Заключение

Результаты ретроспективного анализа ИВВ у 35 больных с аневризматическим САК позволяют сделать следующие выводы.

Методика ИВВ проста в выполнении и сопряжена с низким риском значимых осложнений. ИВВ необходимо проводить в условиях контроля системной гемодинамики и ВЧД. Эффект расширения сосуда при разовой дозе введения от 15мг очевиден. Суммарная доза ведения однократного введения 50мг не приводит к значимым изменениям системной гемодинамики.

Показанием для проведения ИВВ служат признаки умеренного нарастающего или выраженного ангиоспазма по ТК УЗДГ, признаки ангиоспазма по данным ангиографии. Основная группа риска по развитию ангиоспазма – больные с массивным САК (3-4 степень по Fisher), и больные в III -V стадии по Hunt-Hess.

Первое ИВВ в группе риска целесообразно выполнять на 3-4-е сутки после САК, с целью профилактики ангиоспазма. Препарат следует вводить во все сосудистые бассейны. Второе введение в случае клинического ухудшения или при инструментальных признаках нарастающего спазма следует проводить на следующий день после первого, а в случае стабильной клинической ситуации и при отсутствии ускорения кровотока по данным УЗДГ - через день. Допустимо проведение процедур ИВВ ежедневно, вплоть до 7 - 9-х суток после кровоизлияния.

Наличие сформировавшихся очагов ишемии не является противопоказанием для ИВВ, за исключением случаев распространенных очагов с отеком и дислокацией мозга.

Исходы заболевания свидетельствуют о клинической эффективности ИВВ.

Необходимо дальнейшее уточнение методики проведения ИВВ и оценки клинических результатов в условиях проспективного исследования. В связи с очевидным отсутствием возможности проведения рандомизированного исследования, необходимо сопоставление крупных нормализованных серий больных, которым проводилось или не проводилось данное лечение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Connolly E.S. Jr., Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R., Derdeyn C.P., Dion J., Higashida R.T., Hoh B.L., Kirkness C.J., Naidech A.M., Ogilvy C.S., Patel A.B., Thompson B.G., 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): p. 1711-37.
2. Kassell, N.F., Torner J.C., Haley E.C. Jr., Jane J.A., Adams H.P., Kongable G.L. , *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results*. J Neurosurg, 1990. **73**(1): p. 18-36.
3. 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*. Cerebrovasc Dis, 2013. **35**(2): p. 93-112.
4. Feng L., Fitzsimmons B.F., Young W.L., Berman M.F., Lin E., Aagaard B.D., Duong H., Pile-Spellman J., *Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(8): p. 1284-90.

5. Keuskamp, J., R. Murali, and K.H. Chao., *High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2008. **108**(3): p. 458-63.
6. Albanese E., Russo A., Quiroga M., Willis R.N. Jr., Mericle R.A., Ulm A.J., *Ultrahigh-dose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience*. Clinical article. J Neurosurg, 2010. **113**(4): p. 913-22.
7. Jun P., Ko N.U., English J.D., Dowd C.F., Halbach V.V., Higashida R.T., Lawton M.T., Hetts S.W., *Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(10): p. 1911-6.
8. Коновалов А.Н., К.В.В., Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Ткачев В.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В., Антонов Г.И., Лазарев В.А., Иванова Н.Е., Пирадов М.А., Пирская Т.Н., Лапатухин В.Г., Скороход А.А., Курдюмова Н.В., Лубнин А.Ю., Цейтлин А.М., *Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга*. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 2006. **3** С. **3-10**.
9. Smoker W.R., Price M.J., Keyes W.D., Corbett J.J., Gentry L.R., *High-resolution computed tomography of the basilar artery: 1. Normal size and position*. AJNR Am J Neuroradiol, 1986. **7**(1): p. 55-60.
10. Muller, H.R., Brunhölzl C., Radü E.W., Buser M., *Sex and side differences of cerebral arterial caliber*. Neuroradiology, 1991. **33**(3): p. 212-6.
11. J.C. van Swieten, MD, P.J. Koudstaal, MD, M.C. Visser, H.J.A. Schouten, PhD, and J. van Gijn, MD., *Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients*. Vol. 19. 1988. 604-7.
12. Даушева А.А., Мякота.Т.Н.,Тиссен Т.П., *Допплерографическая диагностика артериального спазма у больных с субарахноидальными кровоизлияниями*. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 1995. **№2**. - С.**10-14**.
13. Higashida, R.T., Halbach V.V., Dowd C.F., Dormandy B., Bell J., Hieshima G.B., *Intravascular balloon dilatation therapy for intracranial arterial vasospasm: patient selection, technique, and clinical results*. Neurosurg Rev, 1992. **15**(2): p. 89-95.
14. Eskridge, J.M. and J.K. Song, *A practical approach to the treatment of vasospasm*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(9): p. 1653-60.
15. Sayama, C.M., J.K. Liu, and W.T. Couldwell, *Update on endovascular therapies for cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurg Focus, 2006. **21**(3): p. E12.

16. Харкевич Д.А. Фармакология - 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, -с.
17. Dominic, J.A., Bourne D.W., Tan T.G., Kirsten E.B., McAllister R.G. Jr., *The pharmacology of verapamil. III. Pharmacokinetics in normal subjects after intravenous drug administration.* J Cardiovasc Pharmacol, 1981. **3**(1): p. 25-38.
18. Shimizu, K., T. Ohta, and N. Toda, *Evidence for greater susceptibility of isolated dog cerebral arteries to Ca antagonists than peripheral arteries.* Stroke, 1980. **11**(3): p. 261-6.
19. Takayasu, M., J.E. Bassett, and R.G. Dacey, Jr., *Effects of calcium antagonists on intracerebral penetrating arterioles in rats.* J Neurosurg, 1988. **69**(1): p. 104-9.
20. Messing, M., Van Essen H., Smith T.L., Smits J.F., Struyker-Boudier H.A. , *Microvascular actions of calcium channel antagonists.* Eur J Pharmacol, 1991. **198**(2-3): p. 189-95.
21. Babbitt, D.G., J.M. Perry, and M.B. Forman, *Intracoronary verapamil for reversal of refractory coronary vasospasm during percutaneous transluminal coronary angioplasty.* J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(5): p. 1377-81.
22. Vijayalakshmi, K., Whittaker V.J., Kunadian B., Graham J., Wright R.A., Hall J.A., Sutton A., de Belder M.A., *Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes.* Heart, 2006. **92**(9): p. 1278-84.
23. Joshi, S., Young W.L., Pile-Spellman J., Duong D.H., Hachein-Bey L., Vang M.C., Marshall R.S., Ostapkovich N., Jackson T., *Manipulation of cerebrovascular resistance during internal carotid artery occlusion by intraarterial verapamil.* Anesth Analg, 1997. **85**(4): p. 753-9.
24. Mazumdar, A., Rivet D.J., Derdeyn C.P., Cross D.T. 3rd, Moran C.J. *Effect of intraarterial verapamil on the diameter of vasospastic intracranial arteries in patients with cerebral vasospasm. ., Effect of intraarterial verapamil on the diameter of vasospastic intracranial arteries in patients with cerebral vasospasm.* Neurosurg Focus, 2006. **21**(3): p. E15.
25. Sehy, J.V., Holloway W.E., Lin S.P., Cross D.T. 3rd, Derdeyn C.P., Moran C.J., *Improvement in angiographic cerebral vasospasm after intra-arterial verapamil administration.* AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(10): p. 1923-8.

Поступила 21.02.18

Рис 1. Динамика церебральной перфузии после введения верапамила.

А, Б – субтракционная левосторонняя каротидная ангиография, прямая (А) и боковая (Б) проекции. Выраженный спазм (более 70%) М1 сегмента левой СМА. В прямой проекции выявляется типичный признак спазма – интенсивное контрастирование (гиперемия) лентикулостриарных артерий (стрелка).

В, Г – 2D-АГ перфузия до (В) и через 30 мин после (Г) введения верапамила.

Отмечается увеличение объемного кровотока в бассейне СМА.