

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТОГО СПАЗМА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАЗРЫВА АНЕВРИЗМ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА**В.В. Крылов, А.В. Природов, Т.К. Кузнецова**

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

В представленном обзоре рассмотрена проблема профилактики и лечения сосудистого спазма у больных с разрывом артериальных аневризм головного мозга. В работе рассмотрены основные механизмы патогенеза вазоспазма, факторы риска его развития. Обсуждаются методики профилактики и лечения спазма, их эффективность и безопасность у больных с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Среди них наибольшее внимание уделено интрацистеральному и внутривентрикулярному введению фармакологических препаратов, в том числе фибринолитиков и вазодилаторов, и транслюминальной баллонной ангиопластике спазмированных артерий. Представлены результаты проводимых исследований.

Ключевые слова: сосудистый спазм, артериальная аневризма, вазодилаторы, фибринолитики, транслюминальная баллонная ангиопластика.

This literature review presents the problem of prevention and treatment of angiospasm at patients with ruptured cerebral aneurysms as well as enlightens the main mechanisms of angiospasm pathogenesis and risk factors. The various methods for prevention and treatment of angiospasm as well as their efficacy and safety at patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH) are discussed. The main attention is paid for intracisternal and intraventricular introduction of drugs, such as vasodilators and fibrinolytics, as well as for transluminal balloon angioplasty of affected arteries. The data of conducting trials are presented.

Key words: angiospasm, cerebral aneurysm, vasodilators, fibrinolytics, transluminal balloon angioplasty.

Сосудистый спазм (СС) является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений нетравматического субарахноидального кровоизлияния (САК). На его долю приходится до 23% инвалидности и смертности, связанных с САК [11, 45, 46, 93].

Ишемия и инфаркт мозга в результате СС при САК, особенно аневризматической этиологии, развиваются более чем в 60% случаев, у каждого третьего больного они становятся основной причиной ухудшения состояния, а у 15–17% — основной причиной смерти после разрыва аневризмы [6, 83]. В исследовании С. Testa и соавт. ишемия мозга вследствие СС являлась основной причиной смерти в течение первой недели после САК, составляя 79% в структуре летальности [96].

По данным кооперативного исследования, в котором приняли участие 68 нейрохирургических центров из 16 стран, среди более 3500 больных с САК СС был диагностирован в 33,5% случаев и являлся основной причиной ухудшения состояния или летального исхода. Повторные кровотечения из артериальных аневризм (АА), традиционно считавшиеся основным фактором ухудшения состояния или смерти, были отмечены в 2 раза реже — в 17,3% случаев [43]. В первые 2 нед после разрыва АА СС выявляют у 50%

больных с тяжестью состояния II степени по классификации Hunt-Hess (Н-Н), у 57% с III степенью тяжести, у 81% с IV степенью и у всех больных, тяжесть состояния которых соответствует V степени [10].

Ишемия мозга после разрыва АА возникает в 33% наблюдений, а инфаркт мозга является причиной смерти 13–17% больных [61].

Патогенез

Основным патогенетическим фактором риска развития ангиоспазма является длительное присутствие крови в субарахноидальном пространстве, цистернах головного мозга и желудочковой системе [21, 31, 38, 77]. Выраженность и распространенность ангиоспазма и как следствие тяжесть состояния больных с разрывами аневризм сосудов головного мозга во многом определяются степенью выраженности базального кровоизлияния. Так, при III–IV типах кровоизлияния по классификации С. Fisher СС развивается в 100% наблюдений [10, 31].

Частоту и интенсивность ангиоспазма могут определять и некоторые генетические факторы, например, расовая принадлежность, что было

подтверждено исследованиями по изучению эндотелиальной NO синтазы (eNOS) и ее полиморфизма [51, 65].

К некорригируемым факторам риска вазоспазма можно отнести и возраст пациентов. Однако если R.L. Macdonald и соавт. (2003), считают, что частота развития СС тем выше, чем старше пациент [58], то по результатам исследования В.В. Крылова и соавт. (2009), у больных пожилого возраста выраженность ангиоспазма ниже, чем у более молодых пациентов [5]. Эти данные подтверждаются S.N. Magge и соавт. (2010), выявившими на примере 191 пациента с разрывами аневризм сосудов мозга, что у больных моложе 30 лет СС развивается чаще и является более выраженным и распространенным. Это свидетельствует о том, что молодой возраст является фактором риска развития ангиоспазма [59].

Риск развития спазма сосудов повышается при отсутствии возможности удалить сгустки крови из цистерн головного мозга при эндоваскулярной эмболизации АА, несмотря на то что данное вмешательство является менее травматичным по сравнению с открытой операцией [35, 75].

К факторам риска развития ангиоспазма относятся использование антифибринолитической терапии в лечении больных с САК. В мета-анализе Y. Roos и соавт. (2003) 5 исследований, изучавших применение антифибринолитических препаратов у больных с аневризматическими САК, была выявлена тенденция к увеличению частоты развития ишемии при использовании данной группы препаратов до 29% по сравнению с 23% у пациентов, которым данное лечение не проводили [11, 82].

Менее значимо на развитие вазоспазма оказывают влияние длительный период бессознательно-го состояния после первого эпизода разрыва аневризмы, выраженность гипертонической болезни, курение и избыточный вес [39, 42, 55, 58, 100].

Результаты хирургического лечения больных с разрывами АА и развившимся ангиоспазмом остаются неудовлетворительными. В связи с этим раннее хирургическое лечение должно сводиться не только к этапу клипирования аневризмы, но и быть нацеленным на профилактику и лечение СС [25, 26].

Сосудистый спазм вследствие разрыва внутричерепных АА, проявляемый сужением просвета артерий, представляет собой сложный патофизиологический и патоморфологический процесс.

Выделяют несколько фаз развития СС:

1. Острая фаза представлена «первичным спазмом» и развивается в первые сутки после кровоизлияния. Первоначальное сужение просвета артерий в эту фазу имеет рефлекторную природу и связано с сокращением гладкомышечных клеток (ГМК) в ответ на появление примеси крови в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Данная фаза всегда развивается при базальном кровоизлиянии, однако клинически бывает выражена незначительно.

2. Подострая фаза начинается через несколько дней после разрыва и длится до 14 суток.

3. Хроническая фаза развития СС наступает через 2 нед после САК.

Подострая и хроническая фазы представляют собой стадии развития наиболее клинически значимого «вторичного спазма», который является результатом гуморальных (химических) воздействий продуктов распада крови в ликворных пространствах основания мозга. После попадания крови в субарахноидальное пространство из разорвавшейся аневризмы одновременно начинают происходить следующие процессы: свертывание крови, гемолиз эритроцитов, распад лейкоцитов и тромбоцитов, окисление и гидролиз компонентов крови, а также адсорбция на поверхности и проникновение этих веществ в стенку сосуда [7].

При отсутствии незамедлительного оперативного вмешательства при САК в субарахноидальном пространстве длительное время остаются сгустки крови, в которых находятся гемоглобин и аденозинтрифосфат, вызывающие спазм сосудов. Длительное присутствие сгустков крови затрудняет циркуляцию ЦСЖ и нарушает трофику сосудистой стенки артерий перивасальных нервных сплетений и нервной ткани [20, 63].

Наиболее ранним и постоянным патологическим изменением, развивающимся после САК в спазмированных артериях, является повреждение эндотелия. Повреждение эндотелия приводит к структурным перестройкам стенки артерий за счет активации синтеза коллагена ГМК, его накоплению в стенке сосудов и развития фиброза. Наряду с изменением количества коллагена в стенке артерий изменяется и соотношение различных его типов. Фиброз сосудистой стенки является типичным изменением после САК и может фиксировать артерии в спазмированном состоянии [57].

Кроме изменений компонентов экстрацеллюлярного матрикса при САК в сосудах головного мозга наблюдается пролиферация клеток. Клеточную пролиферацию обнаруживают во всех слоях стенки сосуда, но большая часть пролиферирующих клеток располагается в адвентиции и интимае [73].

Проведенные исследования позволяют предположить, что в развитии СС после САК принимают участие и воспалительные реакции. Некоторые противовоспалительные препараты дают эффект при терапии СС в экспериментальной модели у животных [3, 94].

Важнейшую роль в патогенезе СС играют различные метаболические нарушения. Патологические изменения в первые часы САК представлены повышением внутричерепного давления, снижением центрального перфузионного давления, нарушением гематоэнцефалического барьера и ишемией. Вышеуказанные причины запускают анаэробный процесс гликолиза с конечным продуктом в виде 2 молекул аденозинтрифосфата (АТФ), вместо 36 при аэробном. Энергодефицит приводит к нарушению работы калий-натриевого АТФазного насоса, работающего по градиенту концентраций электролитов. Внеклеточная концентрация кальция на несколько

порядков больше внутриклеточной. Большинство механизмов, поддерживающих этот градиент, является энергозависимыми, в силу чего снижение уровня АТФ приводит к быстрому вхождению кальция в клетку. Кальций участвует в генерации химической энергии, высвобождающейся в результате расщепления АТФ и отщепления богатой энергией фосфатной связи под влиянием кальцийзависимой АТФазы. В результате ряда последовательных процессов происходит активация сократительных белков, связывание Ca^{2+} с белковым комплексом, получившим название тропонина, и образование перекрестных связей между сократительными белками актином и миозином, которые приближаются друг к другу и вызывают укорочение миофибрилл и сокращение гладких мышц [1, 2, 8, 72]. Морфологические изменения сосудистой стенки в большой степени провоцируются внутриклеточным поступлением кальция [9].

Таким образом, множественность процессов, приводящих к развитию СС при САК, предопределяет возможность реализации различных вариантов уменьшения внутреннего просвета артерий и ишемии мозга.

Хирургическое лечение сосудистого спазма

Лечение СС у больных с артериальными аневризмами должно быть направлено на скорейшее и полное удаление сгустков крови из субарахноидального пространства и вазодилатацию сосудов головного мозга. В настоящее время применяют несколько методик предупреждения и лечения СС, непосредственно связанных с хирургическим вмешательством:

1) механическое удаление сгустков крови, вскрытие во время операции мембраны Лилиеквиста и III желудочка через *lamina terminalis*;

2) интрацистернальное и внутрижелудочковое введение фармакологических препаратов различных механизмов действия:

- фибринолитиков;
- вазодилататоров (магния сульфат, папаверин, нимодипин, нитропруссид натрия);
- кортикостероидов;

3) транслюминальная ангиопластика (химическая и баллонная);

4) электрическая стимуляция шейного отдела спинного мозга;

5) наложение экстра-интракраниального анастомоза;

6) постоянная эвакуация ЦСЖ через вентрикулярный или поясничный дренажи.

Интрацистернальное и внутрижелудочковое введение фибринолитиков

Так как основным патогенетическим фактором развития СС является воздействие продуктов распада крови в ликворных пространствах

основания мозга, то ранние операции при разрыве АА не должны ограничиваться только клипированием аневризмы. Важнейшим способом профилактики СС является удаление сгустков крови и продуктов ее распада с «отмыванием» цистерн от крови. Для быстрой санации базальных цистерн у пациентов, перенесших САК, ряд нейрохирургов используют ирригацию их фибринолитиками или введение препаратов непосредственно в желудочковую систему мозга. Среди фибринолитических средств наиболее часто используют урокиназу и тканевой активатор плазминогена (ТАП). Фибринолитики используют при выраженности кровоизлияния по классификации Fisher III–IV степени и при оперативном вмешательстве, выполненном не позднее 3-х суток от момента САК.

Одним из первых об успешном интрацистернальном применении ТАП у больных с разорвавшимися аневризмами (III и IV степени по Hunt-Hess) сообщили M. Zabramski и соавт. в 1991 г. Авторы наблюдали полный лизис сгустков крови в базальных цистернах через 24 ч после операции при отсутствии развития геморрагических осложнений. Результатом явилось уменьшение степени СС у 9 из 10 больных [10].

V. Seifert и соавт. (1994) привели данные анализа результатов лечения у 120 пациентов, оперированных в первые 72 ч после САК вследствие разрыва аневризмы. Из них 52 больным интратекально вводили ТАП. Сосудистый спазм развился только у 8% больных, получавших фибринолитик, и у 23,5% пациентов, получавших стандартную терапию [89].

В этом же году M. Usui и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования применения различных тромболитиков у больных, оперированных в течение 48 ч после разрыва аневризмы. У 60 пациентов проводили длительное интрацистернальное введение урокиназы в течение 7 дней, 22 больным эндолумбально вводили ТАП через 24 ч после клипирования аневризмы, 29 больных составили контрольную группу. Была продемонстрирована эффективность интратекальной тромболитической терапии для уменьшения степени выраженности вазоспазма (частота СС в контрольной группе составила 50%, в группе урокиназы — 22,9%, в группе ТАП — 11,8%). Начало тромбозиса через 24 ч после операции снижало риск возможных внутричерепных кровоизлияний до 0,9% [98].

В 1995 г. J.M. Findlay и соавт. представили результаты применения ТАП у 100 пациентов. Препарат вводили однократно интрацистернально в дозе 10 мг. Несмотря на одинаковую частоту развития спазма в контрольной и основной группах, было отмечено, что у больных, получавших фибринолитик, выраженность и соответственно клинические проявления ангиоспазма были ниже на 56% [29].

Ряд авторов в целях профилактики СС у больных с САК сочетали введение тромболитика с аскорбиновой кислотой, угнетающей способность оксигемоглобина вызывать вазоконстрикцию со-

судов головного мозга. Использование такой комбинации препаратов продемонстрировало возможность снижения частоты вазоспазма до 3,7% и геморрагических осложнений до 1,9% [53].

В 1997 г. N. Kodama и соавт. проводили интрацистернальное введение урокиназы в сочетании с аскорбиновой кислотой. У 191 больного с нетравматическим САК после операций авторы в течение 10 дней проводили промывание базальных цистерн растворами урокиназы (60 и 120 МЕ/мл) и аскорбиновой кислоты со скоростью 20–40 мл/ч. Частота развития симптоматического СС при таком лечении составила 3,1%, в то время как у 111 пациентов контрольной группы — 34,2% [53].

Интрацистернальное введение ТАП во время операций клипирования разорвавшихся аневризм проводили и Н. Kinoughi и соавт. (2004). В первые 48 ч были оперированы 70 больных. После клипирования аневризмы широко вскрывали базальные цистерны и орошали их 1,2–3,2 мг ТАП в концентрации 0,08 мг/мл. Через 30 мин растворенные сгустки вымывали из цистерн. Дренажи устанавливали в предмостовую цистерну и цистерну латеральной щели, болюсно вводили 0,4 мг ТАП и оставляли на 14 сут. Повторные введения фибринолитика производили по мере необходимости. Симптоматический спазм развился только у 3 (4,3%) больных, неврологические расстройства — у 1 больного. Геморрагические осложнения в виде образования субдуральной гематомы и повторного САК в латеральную щель развились у двух пациентов [52].

Р. Ramakrishna и соавт. (2010) также изучали влияние внутрижелудочкового введения ТАП у 41 пациента с тяжестью состояния III–V степени по классификации Н-Н. ТАП вводили болюсно в течение не менее 5 дней в дозе 5 мг в один из боковых желудочков. Выраженный сосудистый спазм по данным транскраниальной доплерографии (ТКДГ) развился у 17% пациентов, которым вводили ТАП, и у 43% в контрольной группе [80].

Проведено несколько сравнительных исследований эффективности тромболитика в зависимости от кратности и дозы введения. Так J.M. Zambarski и соавт. (1991) провели сравнение эффективности использования ТАП в зависимости от кратности введения. По мнению авторов, интратекальное введение фибринолитика одинаково эффективно для профилактики и лечения СС и при многократном применении в низких дозах с экспозицией в 8 ч, и однократно в максимальной дозе [101]. Однако J. Jito и соавт. (2004) после исследования динамики уровня ТАП в ЦСЖ считают, что однократное введение фибринолитика приемлемо только для «быстрого» лизиса небольших сгустков крови [41].

Т. Sasaki и соавт. (2000) продемонстрировали результаты интрацистернального введения урокиназы 28 пациентам с САК после разрыва аневризмы. После клипирования аневризмы через дренаж, установленный в латеральную щель, в предмостовую цистерну или цистерну хиазмы болюсно вводили урокиназу в концентрации 30, 60 или 120 ед/мл. Авторы считают, что все концентрации урокиназы были безопасными для

введения, а наиболее эффективной для предотвращения развития ангиоспазма является концентрация 120 ед/мл [86].

Некоторые исследователи сочетали введение фибринолитиков с методикой «Head-shaking» — встряхиванием головы. Так, в 2004 г. S. Kawamoto и соавт. проводили введение урокиназы в цистерны головного мозга. Среди пациентов, которым вводили только фибринолитик, клинические проявления СС развились у 25,7%, а при сочетании с методикой «Head-shaking» — в 15,2% наблюдений [49].

N. Tadayoshi и соавт. (2011) для санации цистерн головного мозга у больных с нетравматическим САК также использовали урокиназу. Больным основной группы (214 человек) перед клипированием аневризмы устанавливали один вентрикулярный дренаж в передний рог бокового желудочка, а после клипирования — второй дренаж в каротидную и хиазмальную цистерны или в латеральную щель. В оба дренажа в течение 72 ч вводили урокиназу (60.000 ед/500 мл) со скоростью 180 мл/ч. Голову пациента располагали на специальной платформе «Head-shaking», дренажи устанавливали на отток. Транзиторный СС без ишемии мозга и неврологической симптоматики развился в 3,7% наблюдений, ишемия без неврологической симптоматики диагностировали в 6,5%, а неврологическую симптоматику — в 2,8%. У 332 пациентов контрольной группы данные состояния развивались в 4,2, 28,8 и 17,8% наблюдений соответственно [95].

Результаты исследований интратекального введения тромболитиков больным с аневризматическим САК с целью профилактики и лечения СС представлены в табл. 1.

Решить вопрос о выборе наиболее эффективного фибринолитика попытались А.Н. Sepideh и соавт. (2004). Ими были проанализированы 9 исследований, включивших в себя 652 пациента, которым в цистерны головного мозга вводили урокиназу или ТАП. Достоверных различий в эффективности при введении различных фибринолитиков и при их использовании только во время операции или в послеоперационном периоде получено не было [90].

Таким образом, к настоящему времени накоплен определенный опыт введения фибринолитических средств больным с нетравматическим САК. Эмпирическим путем были рассчитаны наиболее эффективные и безопасные дозы препаратов. Наиболее перспективной методикой применения можно считать введение тромболитических ферментов во время операции с дальнейшей установкой дренажей и возможностью повторного введения препарата.

В ходе экспериментальных исследований было доказано, что вводимые в субарахноидальное пространство тромболитики не перемещаются в кровоток и соответственно не приводят к активации системного фибринолиза [32]. Таким образом, возникающие геморрагические осложнения могут носить только местный характер. По данным авторов из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского,

Результаты исследований интратекального введения фибринолитиков у больных с нетравматическим САК /
Data of trials dedicated to examination of intrathecal introduction of fibrinolytics at patients with non-traumatic SAN

№	Автор, год	Препарат, способ и кратность введения, доза	Кол-во больных*	СС по ЦАГ или ТКДГ(%)*	Клинически выраженный СС (%)*
1	V. Seifert, 1994	ТАП, интратекально	52/68	8/23,5 (ЦАГ)	нет данных
2	J.M. Findlay, 1995	ТАП, однократно интрацистернально, 10 мг	51/49	64,6/74,4 (ЦАГ)	15/23
3	N. Kodama, 1997	Урокиназа, интрацистернально в сочетании с аскорбиновой кислотой в течение 10 дней, растворы 60 МЕ/мл и 120 МЕ/мл	191/111	Нет данных	3,1/34,2
4	T. Sasaki, 2000	Урокиназа, интрацистернально болюсно через дренаж, в концентрации 30, 60 или 120 ед/мл	28/0	Нет данных	10,7/0**
5	S. Kawamoto, 2004	Урокиназа, интрацистернально в сочетании с методикой «Head-shaking»	114/116***	Нет данных	15,2/25,7
6	H. Kinoughi, 2004	ТАП, интраоперационное орошение цистерн раствором 0,08 мг/мл в дозе 1,2–3,2 мг, затем болюсно в дренажи 0,4 мг	70/0	Нет данных	4,3/0
7	R. Ramakrishna, 2010	ТАП, болюсно в один из боковых желудочков в течение 5 дней, в дозе 5 мг	41/41	17/43 (ТКДГ)	Нет данных
8	N. Tadayoshi, 2011	Урокиназа, через 2 дренажа в желудочки и интрацистернально в течение 72 ч в концентрации 60.000 ед/500 мл со скоростью 180 мл/ч, в сочетании с методикой «Head-shaking»	214/332	3,7/4,2 (ЦАГ)	2,8/17,8

ТАП — тканевой активатор плазминогена;

СС — сосудистый спазм;

ЦАГ — церебральная ангиография;

ТКДГ — транскраниальная доплерография;

* — основная группа/ контрольная группа;

** — СС не развивался при введении урокиназы в концентрации 120 ед/мл;

*** — основная группа — урокиназа + «Head-shaking», контрольная группа — только урокиназа.

их частота будет сведена к минимуму при отказе от использования интратекального фибринолиза по время оперативного вмешательства на разорвавшейся аневризме головного мозга до ее выключения из кровотока [4]. Так, по результатам анализа лечения больных с тяжелым церебровентрикулярным кровоизлиянием, проведенного в 2000 г. D.J. Nieuwkamp и соавт. и включавшего 343 больных, геморрагическое осложнение в виде увеличения объема гематомы через 16 ч после инфузии развилось лишь у одного из 49 больных, получавших ТАП (2%) [74].

Интрацистернальное и внутрижелудочковое введение спазмолитиков

Еще одним подходом к профилактике и лечению СС во время и после ранних операций при САК является орошение подпаутинного пространства различными спазмолитическими веществами или их внутрижелудочковое введение.

Патогенетически оправданным можно считать интрацистернальное введение раствора магния сульфата. W.M. Van Den Bergh в 2003 г. показал, что у больных в период со 2-е по 12-е сутки после САК снижение уровня магния в плазме крови до 0,7 ммоль/л и ниже в несколько раз увеличивает риск развития СС. Гипомагниемия встречалась более чем у 50% пациентов с САК [18].

Магний является прямым антагонистом кортизола, ионов кальция и кальциевых каналов. Он блокирует NMDA-рецепторы и препятствует внутриклеточному увеличению кальция. Магний также блокирует АТФазу головки миозина, уменьшая разрушение АТФ, необходимого для внутриклеточного синтеза и функционирования ионных каналов. Эти и другие его свойства объясняют нейропротективное действие магния сульфата [66, 91]. Кроме того, магний блокирует оксигемоглобин и эндотелин, активно участвующие в поддержании СС [50, 64].

Положительный эффект введения сульфата магния в цистерны основания головного мозга при нетравматическом САК заключается в малой вероятности развития побочных эффектов, таких как брадикардия, системная гипотензия, гипокальциемия, которые возникают при внутриартериальном введении препарата [18]. Интрацистернальное введение магния сульфата изучали как на животных моделях, так и в клинике. Z. Ram и соавт. в 1991 г. сообщили о применении сульфата магния интрацистернально и внутриартериально при САК у 30 крыс. Гемодинамические эффекты были незначимы и обратимы сразу после прекращения инфузии [79].

В 2008 г. K. Morigi и соавт. получили положительные результаты лечения СС у крыс с вызванным САК. Раствор сульфата магния вводили в большую затылочную цистерну в течение 30 мин

на протяжении 5 дней [67]. Уже через год авторы повторили свое исследование, используя в качестве модели собак. Спазмолитический эффект был зафиксирован через 1,5 ч после инфузии. Наиболее положительный результат в разрешении СС был отмечен на 7-е сутки от начала терапии [68–70].

Полученные данные нашли подтверждения в работах других авторов, которые отмечали положительный эффект от введения сульфата магния в цистерны основания головного мозга в экспериментальных моделях фокальной ишемии на животных [40].

В 2009 г. К. Mori и соавт. продолжили изучение влияния интрацистернального введения магнезии у 10 пациентов с СС после САК, развившегося вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. Магния сульфат вводили в концентрации 15 ммоль/л на 10 мл раствора Рингера в течение первого часа через цистернальные дренажи, установленные в предмостовую цистерну и цистерну латеральной щели. Далее введение препарата осуществляли со скоростью 20 мл/ч в течение 14 сут. У 5 из 10 пациентов отмечен хороший исход лечения. Трое больных умерли, из них 1 пациент был старше 80 лет [71].

А. Satoh и соавт. в 2010 г. в послеоперационном периоде у больных с аневризматическими кровоизлияниями проводили орошение подпаутинного пространства раствором, содержащим магний и аскорбиновую кислоту. Частота развития СС и неблагоприятных исходов среди больных основной группы была достоверно ниже, чем в группе контроля [87].

Несмотря на патогенетическое обоснование и эффективность метода на животных моделях, недостаточное количество клинических испытаний не позволяет оценить эффективность интрацистернального введения сульфата магния у больных с САК.

В качестве препарата для интрацистернального введения при лечении вазоспазма после САК были попытки использовать папаверина гидрохлорид. Папаверин является мощным блокатором фосфодиэстеразы — вещества, уменьшающего концентрацию цАМФ. Являясь антагонистом кальция, он восстанавливает цАМФ до АМФ и способствует развитию вазодилатирующего эффекта. Некоторые авторы считают его внутриартериальное введение наиболее оптимальным методом борьбы с ангиоспазмом [22, 44].

В 1986 г. Н. Segawa и соавт. использовали интрацистернальное введение папаверина для лечения церебрального ангиоспазма у 15 пациентов с нетравматическими САК. После клипирования аневризмы в цистерны основания головного мозга в течение 4–6 дней болюсно вводили по 40 мг 1% раствора папаверина. Результаты оценивали при проведении контрольных ангиографий через 90 мин после введения раствора ежедневно. Авторы отмечали расширение средней мозговой артерии у всех исследуемых пациентов в среднем до 85% от исходного диаметра. У 7 больных не было отмечено никаких ишемических изменений,

у 6 пациентов эффекта не было, а у 2 больных диагностировали повторные внутримозговые гематомы, появление которых авторы связывают с эффектом реперфузии в ишемизированные участки головного мозга [88].

В качестве одного из подходов к профилактике СС было предложено использование специально подготовленных пролонгированных форм папаверина. Т. Dalbasti и соавт. (2001) описали эффект специально изготовленных фармакологических форм папаверина гидрохлорида в виде мелких шариков с оболочкой из медленно растворимых биополимеров, которые они помещали в базальные цистерны вокруг сонных артерий. Постепенно растворяясь, они создавали длительную (более 7 дней) высокую концентрацию папаверина в ЦСЖ и способствовали уменьшению случаев развития ангиоспазма почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Побочных эффектов и осложнений авторы не отметили [24]. Однако многие исследователи, применявшие папаверин для профилактики развития сосудистого спазма, отмечали высокую частоту развития таких осложнений, как гипотония и брадикардия, парадоксальная вазоконстрикция, нарушение функции глазодвигательного нерва, транзиторные неврологические нарушения и др. [37, 60, 62, 76].

М. В. Pritz и соавт. (1994) описали ряд наблюдений развития мидриаза на стороне операции на фоне введения папаверина в цистерны основания мозга после клипирования аневризмы. Расширение зрачка не было связано с интраоперационной травмой глазодвигательного нерва и чаще всего проходило через 2–4 ч. Авторы объяснили преходящий парез нерва токсическим действием папаверина [76].

Г. Р. Rath и соавт. (2006) описали развитие выраженной брадикардии и гипотонии при использовании нагретого до 37°С раствора папаверина во время операции выключения аневризмы из кровотока, дополненной вентрикулоцистерностомией. Авторы статьи рекомендуют осторожнее относиться к интрацистернальному введению папаверина в сочетании с вентрикулоцистерностомией [81].

Парадоксальные реакции на папаверин описывают при его внутриартериальном введении. Так, В. L. Clyde и соавт. (1996) описали наблюдение усиления сосудистого спазма после внутриартериального введения папаверина на 10-е сутки после САК. У больного развилась афазия, углубился правосторонний гемипарез. В процессе дальнейшей интенсивной терапии симптоматика регрессировала [23]. Так как подобные осложнения не исключены и при введении папаверина в цистерны основания головного мозга, то разработка данной методики не может считаться достаточной для ее рутинного использования у больных с САК.

С 80-х годов прошлого столетия, когда был синтезирован препарат нимодипин, для профилактики и лечения ангиоспазма начали использовать блокаторы кальциевых каналов [12].

Первая публикация по интрацистернальному введению нимодипина принадлежит L.M. Auer и соавт. (1982). Авторы изучали болюсное введение нимодипина в цистерны головного мозга в послеоперационном периоде у 17 пациентов с разрывами аневризм головного мозга и тяжестью состояния I—IV степени по классификации Н-Н. Все операции клипирования были выполнены между 48 и 72 ч от момента разрыва. Через установленный во время хирургического вмешательства катетер в межножковую цистерну и латеральную щель максимально близко к клипированной аневризме в течение 3—14 дней вводили раствор нимодипина со скоростью 20 мл за 10 мин. Неврологический дефицит в комбинации с ангиографически выраженным церебральным ангиоспазмом развился только у 2 больных [14].

D. Hanggi и соавт. (2008) опубликовали результаты введения нимодипина в желудочки головного мозга 146 пациентам с САК. Все больные были оперированы открыто или эндоваскулярно в течение 24 ч с момента разрыва аневризмы. Восемью больным интравентрикулярно болюсно вводили нимодипин в дозе 0,4 мг в растворе Рингера. Такой же раствор вводили эндолумбально через установленный дренаж со скоростью 0,4 мг/ч. Регресс ангиоспазма по данным ангиографии был зафиксирован у 7 пациентов (66%). У 2 больных (25%) отмечали развитие ишемического инфаркта [36].

Опыт интратекального применения никардипина в 2009 г. представили A. Ehtisham и соавт. Согласно проведенному исследованию, данный способ введения препарата не только снижал частоту развития СС, но и не вызывал побочных эффектов в виде системной гипотензии, как при внутриартериальном введении [27].

A. Webb и соавт. (2010) вводили никардипин в желудочки головного мозга 42 больным с анев-

ризматическим внутричерепным кровоизлиянием в течение 24 ч. По данным ТКДГ было отмечено достоверное снижение ламинарной скорости кровотока по средней и передней мозговым артериям. Подъемов внутричерепного давления и инфекционных осложнений выявлено не было [99].

Одним из методов интрацистернального введения никардипина во время хирургического вмешательства при нетравматических САК может являться также методика применения лекарственных форм с замедленным высвобождением «slow-release-pellets» [16, 47].

К пролонгированным формам спазмолитиков, используемых для профилактики и лечения СС, можно отнести и никардипиновые имплантаты. Основным их преимуществом является отсутствие необходимости постоянного введения в цистерны головного мозга растворов с препаратом, что способствует значительному снижению числа гнойно-септических осложнений. Эффективность никардипиновых имплантатов в лечении СС у больных, оперированных по поводу разрыва артериальных аневризм головного мозга, была показана в исследовании H. Kasuya и соавт. (2005). Из 69 пациентов с интраоперационным использованием имплантатов ишемическое повреждение и неврологическая симптоматика вследствие церебрального вазоспазма развились у 6% больных, по сравнению с 11% среди 28 пациентов контрольной группы [48].

В 2007 г. M. Barth и соавт. после клипирования аневризм сосудов головного мозга устанавливали имплантаты с никардипином в область базальных цистерн большого мозга. 16 пациентам с разрывами аневризм передней соединительной, средней мозговой и внутренней сонной артерий после клипирования, проведенного в течение первых двух суток, в цистерны основания мозга устанавливали по 10 имплантатов, содержащих

Таблица 2 / Table 2

Результаты исследований интратекального введения вазодилататоров у больных с нетравматическим САК / Data of trials dedicated to examination of intrathecal introduction of vasodilators at patients with non-traumatic SAN

№	Автор, год	Препарат, способ и кратность введения, доза	Кол-во больных*	СС по ЦАГ или ТКДГ (%)*	Клинически выраженный СС (%)*
1	L.M. Auer, 1982	Нимодипин, интерцистернально болюсно со скоростью 20 мл за 10 минут в течение 3—14 дней	17	нет данных	11,8/0
2	H. Segawa, 1986	Папаверина гидрохлорид, интрацистернально болюсно по 40 мг 1% раствора в течение 4—6 дней	15/0	нет данных	40/0
3	K. Hidetoshi, 2005	Никардипиновые имплантаты	69/28	нет данных	6/11
4	M. Barth, 2007	Никардипиновые имплантаты по 10 имплантатов, содержащих по 4 мг никардипина в течение 2 сут	16/16	7/73	нет данных
5	D. Hanggi, 2008	Нимодипин, интравентрикулярно болюсно 0,4 мг, затем эндолумбально со скоростью 0,4 мг/ч	8/0	нет данных	25/0
6	K. Mori, 2009	Раствор магнeзии сульфата, интрацистернально 15 ммоль/л в течение часа, затем 20 мл/ч в течение 14 сут	10/0	70/-	нет данных
7	A. Satoh, 2010	Раствор магнeзии сульфата с аскорбиновой кислотой, орошение подпаутинного пространства	63/40	нет данных	11/25

СС — сосудистый спазм;

ЦАГ — церебральная ангиография;

ТКДГ — транскраниальная доплерография;

* — основная группа/ контрольная группа.

по 4 мг никардипина. Имплантаты располагали преимущественно вокруг несущей аневризму артерии. Подтвержденный ангиографически церебральный ангиоспазм развился у 73% больных контрольной группы и лишь у 7% больных с никардипиновыми имплантатами. Очаги ишемии, не связанные с хирургическим вмешательством, были выявлены при компьютерной томографии у 47% больных контрольной группы и у 14% пациентов с имплантатами [15].

В табл. 2 представлена характеристика результатов некоторых исследований интратекального введения вазодилатирующих препаратов у больных с аневризматическими САК.

Таким образом, внутрижелудочковое и интрацистернальное введение блокаторов кальциевых каналов у больных с САК может являться эффективным методом профилактики СС. Перспективным является изучение применения пролонгированных форм никардипина, например никардипиновых имплантатов. Для окончательной оценки эффективности данного метода необходимо большее количество исследований [54].

Некоторыми авторами в качестве вазодилатора было предложено интратекальное введение доноров окиси азота. А. Raabe и соавт. (2002) изучили влияние на СС интравентрикулярного введения периферического вазодилатора нитропруссид натрия. У 13 пациентов проводили оперативное вмешательство по поводу разрыва аневризм сосудов головного мозга в первые 48 ч. Дренаж устанавливали в передний рог бокового желудочка и в течение 14 дней с момента разрыва АА, интравентрикулярно болюсно вводили препарат в дозе от 10 до 40 мг. Сосудистый спазм с неврологическими проявлениями развился в 46% наблюдений, что было сопоставимо с результатами лечения больных в группе контроля [78]. J.E. Thomas и соавт. также использовали интравентрикулярное введение нитропруссид натрия для лечения ангиоспазма при аневризматических САК. Отличный или хороший результат был отмечен у 16 (76%) из 21 больного. У 5 из 6 оставшихся пациентов было отмечено уменьшение выраженности СС по данным ангиографии. Полученные результаты позволяют предположить, что нитропруссид натрия является безопасным и потенциально эффективным средством для лечения ангиоспазма и ишемии мозга, не поддающихся традиционному лечению [97].

Во всех случаях применения вазодилаторов во время и после хирургического лечения нетравматических САК обсуждаются вопросы о дозе препарата, кратности и длительности их введения.

Интрацистернальное введение кортикостероидов

Описаны результаты экспериментальных работ по интратекальному введению пациентам, перенесшим САК, таких препаратов, как кортикостероиды. S. Suzuki и соавт. (1994) 55 больным во время операции клипирования аневризмы интрацистернально вводили метилпреднизолон в дозе 1 мг в растворе Рингера с добавлением аскорбиновой

кислоты. 68 пациентам контрольной группы в цистерны вводили только раствор Рингера. Частота развития симптомного сосудистого спазма у больных основной группы составила 11%, по сравнению с 29% у больных контрольной группы [94].

Транслюминальная ангиопластика

Одним из методов лечения ангиоспазма, резистентного к стандартной терапии, является эндоваскулярное лечение, которое в настоящее время представлено двумя видами транслюминальной ангиопластики: баллонной и химической.

Химическая ангиопластика представляет собой введение в спазмированную артерию различных вазоактивных веществ: папаверина, милринона, никардипина, нимодипина, верапамила и др. и может использоваться при спазме, распространяющемся на дистальные сегменты артерий [10]. Эффективность метода обсуждается и зависит от препарата, дозы и длительности введения.

Метод баллонной транслюминальной ангиопластики заключается в механическом расширении спазмированного сосуда баллон-катетером, применяемым при сегментарном вазоспазме.

Первые работы по использованию данного метода появились в СССР еще в 80-х годах прошлого столетия. Первый опыт транслюминальной ангиопластики при СС опубликован Ю.Н. Зубковым и соавт. в 1984 г. [102]. С 1989 по 2005 г. в США было проведено несколько исследований по анализу эффективности применения баллонной ангиопластики для лечения ангиоспазма. Клиническое улучшение состояния больных при проведении эндоваскулярных вмешательств регистрировали в среднем в 65% наблюдений. Эффективность метода по данным церебральной ангиографии — от 80 до 100% [30, 33].

R.H. Rosenwasser и соавт. (1999) сравнивали результаты баллонной ангиопластики у пациентов с медикаментозно устойчивым ангиоспазмом в первые 2 ч после развития клинических симптомов ишемии и в более поздние сроки. Период наблюдения составил 6 мес. Устойчивый положительный клинический эффект отмечали в группе больных с ангиопластикой, проведенной не позднее 2 ч от начала появления симптомов [84].

M. Zwienenberg-Lee и соавт. (2007) включили в исследование 170 больных с САК вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. Из них 85 пациентов были подвергнуты профилактической баллонной ангиопластике. Симптомный спазм в этой группе развился только у 23% больных, по сравнению с 32% в группе контроля. У 4 (5%) больных во время процедуры произошла перфорация артерии, что привело к летальному исходу [104].

A. Santillan и соавт. (2011) проводили баллонную ангиопластику у 32 больных с СС, рефрактерным к стандартной медикаментозной терапии. Проводили дилатацию 1–3 сегментов внутренней сонной и средней мозговой артерии. В 82% наблюдений были получены хорошие и отличные результаты. Во время ангиопластики у одного

больного произошли миграция клипса и повторное кровоизлияние. Пациенту была выполнена эмболизация аневризмы, в дальнейшем исследование он включен не был. О других осложнениях авторы не сообщали [85].

В 1998 г. J. Paul Elliott и соавт. было проведено исследование по сравнению эффективности баллонной и химической ангиопластики с использованием папаверина у больных с разрывами артериальных аневризм. У 39 пациентов (группа I) была проведена баллонная ангиопластика, у 13 больных (группа II) внутриапериально вводили 300 мг папаверина. Повторное лечение понадобилось одному больному в I группе и в 42% случаев во II группе в связи с повторным спазмированием уже дилатированного сосуда. Через 48 ч по данным ТКДГ у всех пациентов I группы отмечали снижение скоростей кровотока до субнормальных, а у больных II группы не было выявлено достоверного различия в скоростях кровотока до и после введения папаверина [28].

Таким образом, баллонная транслюминальная ангиопластика по своей эффективности превосходит химическую, однако данный метод связан с более высоким риском осложнений, таких как разрыв или преходящая окклюзия дилатированной артерии. Более безопасным и эффективным является применение «гибких» баллон-катетеров, однако их использование возможно при диаметре сосуда не менее 3,5 мм. Тогда как с помощью «жесткого» баллон-катетера может проводиться дилатация артерии диаметром 2,0–2,5 мм [103]. Недостатком данного метода является также отсутствие вазодилатационного эффекта на дистальные части спазмированного сосуда [92].

Вскрытие во время операции III желудочка через lamina terminalis

Хорошо известна методика улучшения санации базальных цистерн от сгустков крови путем вскрытия во время операции мембраны Лилиеквиста и III желудочка через lamina terminalis. N. Andaluz и соавт. (2004) показали, что перфорация конечной пластинки может быть не только способом профилактики развития дизрезорбтивной гидроцефалии, но и методом профилактики развития сосудистого спазма. У 53 пациентов с САК после клипирования аневризмы была выполнена перфорация конечной пластинки III желудочка (вентрикулоцистерностомия по Стуккею), а у 53 — только клипирование аневризмы. Сосудистый спазм развился у 30% больных, которым была выполнена перфорация конечной пластинки, и у 55% больных, которым перфорацию не выполняли [13].

Электрическая стимуляция шейного отдела спинного мозга

С конца прошлого десятилетия проводятся исследования влияния симпатической активности верхнего шейного ганглия на мозговой кровоток.

Полагают, что электрическая стимуляция шейного отдела спинного мозга позволяет добиться эффекта обратимой десимпатизации церебральных сосудов, что приводит к улучшению перфузии головного мозга [34].

J.L. Lee и соавт. (2008) в эксперименте на животных показали, что электростимуляция спинного мозга на этом уровне вызывает регресс спазма базилярной артерии и улучшение мозгового кровотока в условиях экспериментального субарахноидального кровоизлияния [56].

Наложение экстра-интракраниального анастомоза

Для улучшения кровоснабжения мозга на фоне сосудистого спазма может быть использована методика наложения экстра-интракраниального микроанастомоза (ЭИКМА). Так Н. Batjer и соавт. (1986) выполнили наложение ЭИКМА у 11 больных с сосудистым спазмом на фоне САК. Анастомоз был выполнен в первые 24 ч после появления первых неврологических проявлений, непосредственно связанных с развитием церебрального ангиоспазма. У 8 пациентов неврологическая симптоматика регрессировала [17]. Исследования по применению ЭИКМА для лечения и профилактики сосудистого спазма продолжают по настоящее время.

Постоянная эвакуация цереброспинальной жидкости через поясничный дренаж

Многочисленное проведение поясничных пункций для санации ЦСЖ после САК применяется давно. В последнее время в литературе появляются сообщения, что постоянная эвакуация ЦСЖ через поясничный дренаж в послеоперационном периоде у больных с нетравматическим САК может значительно снизить частоту развития ангиоспазма, уменьшить его выраженность и риск развития ишемии головного мозга. Так S. Borkar и соавт. (2012) провели рандомизированное исследование эффективности поясничного дренирования ЦСЖ у 60 больных после оперативного лечения разрыва артериальной аневризмы. Половине из них в послеоперационном периоде устанавливали поясничный дренаж. В этой группе частота развития СС была в 2 раза меньше, чем в контрольной группе (30% по сравнению с 63%), а инфаркт мозга развился только у 20% пациентов по сравнению с 53% больных контрольной группы [19].

Таким образом, к настоящему времени описаны отдельные хирургические и фармакологические методики профилактики СС и вызванной им ишемии головного мозга у больных с САК. Некоторые из них не получили дальнейшего распространения из-за большого количества побочных эффектов. Эффективность и относительная безопасность других были показаны на небольших группах пациентов. Ни один метод не был

разработан окончательно с дальнейшим успешным внедрением в практику. Кроме того, не проводилось крупных рандомизированных исследований и мета-анализов описанных методик, на основании которых можно было бы говорить об их внесении в стандарты лечения больных с САК.

Тем не менее исследования, направленные на решение проблемы профилактики и лечения сосудистого спазма, необходимо продолжать. Следует полагать, что развитие микрохирургической техники, комбинирование различных методик должны улучшить результаты проводимых операций и способствовать уменьшению летальности и инвалидизации больных с аневризматическими САК.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Крылов Владимир Викторович — академик РАН, д-р мед.наук, профессор, зав. кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Природов Александр Владиславович — канд. мед. наук, зав.отделением нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail aprirodov@yandex.ru

Кузнецова Т.К. — врач Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗ г. Москвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Ван Гейн Ж., Ханкий Г.Ж., Сандеркок П.А.Г., Бамфорд Ж.М., Вордлау Ж. Инсульт: практическое руководство для врачей. Перев., с англ. — СПб., — 1998. — С. 319 — 377.
2. Зефиоров А.Л., Черанов С.Ю., Гиниатуллин Р.А., Ситдикова Г.Ф., Гришин С.Н. Медиаторы и синапсы. Казань: КГМУ, 2003.-/ 14-45 с
3. Крылов В.В., Гусев С.А., Гусев А.С. Сосудистый спазм при разрыве аневризм головного мозга. Нейрохирургия. — 2000. — № 3. — С 4-13.
4. Крылов В.В., Буров С.А., Дашьян В.Г., Галанкина И.Е. Минимально инвазивная методика локального фибринолиза и пункционной аспирации в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний «Неотложные состояния в неврологии», М., 2009, с. 179-183.
5. Крылов В.В., Лукьянчиков В.А. Диагностика и хирургическое лечение церебральных аневризм у пациентов пожилого возраста в остром периоде субарахноидального кровоизлияния.// Нейрохирургия. — 2009. — №3. — С. 37-44.
6. Крылов В.В., Природов А.В., Петриков С.С. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение. // Неврология, приложение к журналу «Consilium Medicum». — №1. — 2008. — С.14-18.
7. От аневризмы к аневризматической болезни. Очерки по патологии нервной системы. Под ред. Медведева Ю.А., Мацко Д.Е. — СПб., 1996. — С. 95-109.
8. Поглазов Б.Ф., Левицкий Д.И. Миозин и биологическая подвижность. М., «Наука», 1982, стр. 160
9. Румянцев С.А., Елисеев Е.В., Силина Е.В. Тактика терапии вазоспазма при сосудистых заболеваниях головного мозга. Consilium Medicum, Неврология. 2009; 1.
10. Хирургия аневризм головного мозга. Под ред. В.В. Крылова. В трех томах. Том 1. Москва, 2011.- 344 с
11. Adams H.P., Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurology 1987, 37:1586-1591.
12. Allen G.S. Ahn H.S. Preziosi T.J. Cerebral arterial spasm — a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 1983 Mar 17; 308: 11: 619—24.
13. Andaluz N., Zuccarello M. Fenestration of lamina terminalis as a valuable adjunct in aneurysm surgery. Neurosurgery 55:1050-1059, 2004.
14. Auer L.M., Ito Z., Suzuki A., Ohta H. Prevention of Symptomatic Vasospasm by Topically Applied Nimodipine. Aeta Neurochirurgica. 63,297-302 (1982).
15. Barth M., Capelle H., Weidauer S. et al. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal SAH: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. Stroke, 2007; 38: 330-336.
16. Barth M., Thom C., Schmiedek P. et al. Characterization of functional outcome and quality of life following subarachnoid hemorrhage in patients treated with and without nicardipine prolonged-release implants. J Neurosurg. — 2009 — Vol. 110 — p.995-960.
17. Batjer H., Samson D. Use of extracranial-intracranial bypass in the management of symptomatic vasospasm. Neurosurgery. 19: 235-246, 1986
18. van den Bergh W.M., Algra A., van der Sprenkel J.W. et al. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2003 Feb;52(2):276-81.
19. Borkar S., Singh M., Mahapatra A. Spinal Cerebrospinal Fluid Drainage for prevention of Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Randomized Controlled Study. 6th International Congress WFSBS/ 10th ESBS Congress — Presentation Abstracts. Journal of Neurosurgical Surgery. Part B. 73. Suppl. B2. 2012.
20. Bunc G., Kovacic S., Strnad S. Sympathetic nervous system exclusion following experimental subarachnoid haemorrhage prevents vasospasm in rabbits. Wien Klin Wochenschr. 2000 Jun 16;112(12):533-9.
21. Claassen J., Bernardini G.L., Kreiter K. et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. Stroke 2001, 32:2012-2020.
22. Clouston J.E., Numaguchi Y., Zoarski G.H. Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Am J Neuroradiol 16:27-38,1995.
23. Clyde B.L., Firlik A.D., Kaufmann A.M. et al. Paradoxical aggravation of vasospasm with papaverine infusion following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Case report. J Neurosurg. 1996 Apr; 84(4):690-5.
24. Dalbasti T., Karabiyikoglu M., Ozdamar N. et al. Efficacy of controlled-release papaverine pellets in preventing symptomatic cerebral vasospasm. J Neurosurg 2001; 95: 44—50.
25. Dorch N.W.C. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part 1: Incidence and effects. J. Clin. Neurosc. — 1994. — Vol.1, N1. — P. 19-26.
26. Dorch N.W.C. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part 2: Management. J. Clin. Neurosc. — 1994. — Vol.1, N2. — P. 78-91.
27. Ehtisham A., Taylor S. Bayless L.; Samuels Owen B; Klein M W; Janzen Jeff M. Use of intrathecal nicardipine for aneurysmal subarachnoid hemorrhage induced cerebral vasospasm Journal article, Southern medical journal, Vol. 102, pp.150-153 (2009).
28. Elliott J. P., Newell D. W., Lam D. J. et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal SAH. J Neurosurg 88: 277-284, 1998.
29. Findlay J.M., Kassell N.F., Weir B.K.A. et al. A Randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator to prevent vasospasm. Neurosurgery 1995; 37:168-178.
30. Firlik A.D., Kaufmann A.M., Jungreis C.A., Yonas H. Effect of transluminal angioplasty on cerebral blood flow in the management of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1997; 86: 830—9.
31. Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery 1980, 6:1-9.
32. Fray Y.L., Muio G.J., McDongall G.G., Dean B.L. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombotic rtPA and intravenous heparin (see comments). // Stroke. — 1999. — Vol.30. — N3. — P.489-494.

33. Fujii Y., Takahashi A., Yoshimoto T. Effect of balloon angioplasty on high grade symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 1995;18:7–13.
34. Goellner E., Slavin K.V. Cervical spinal cord stimulation may prevent cerebral vasospasm by modulating sympathetic activity of the superior cervical ganglion at lower cervical spinal level. *Med Hypotheses*. — 2009 — Vol.73 — p.410-413.
35. Gruber A., Ungersbock K., Reinprecht A. et al. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998, 42:258-267; discussion 267-268.
36. Hanggi D., Beseoglu K., Turowski B., Steiger H. J. Feasibility and safety of intrathecal nimodipine on posthaemorrhagic cerebral vasospasm refractory to medical and endovascular therapy. *Clinical neurology and neurosurgery* 110 (2008) 784-790.
37. Hendrix L.E., Dion J.E., Jensen M.E., Phillips C.D., Newman S.A. Papaverine-induced mydriasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 15(4): 716 — 718, 1994.
38. Hijdra A., van Gijn J., Nagelkerke N.J., Vermeulen M., van Crevel H. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988, 19:1250-1256.
39. Hop J.W., Rinkel G.J., Algra A., van Gijn J. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999, 30:2268-2271.
40. Izumi Y., Roussel S., Pinard E., Seylaz J.J. Cereb Blood Flow. *Metab* — 1991. — Vol. 11, — P. 1025-1030.
41. Jito P., Nakasu Y., Nakasu S. Tissue plasminogen activator levels after single intracisternal injection in patient with subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Med. Chir (Tokyo)* 2004, 44 (2): 55-60.
42. Juvela S., Siironen J., Kuhmonen J. Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005, 102:998-1003.
43. Kassell N.F., Haley J.C., Apperson-Hansen C. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate patients with aneurysm subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia and New Zealand. *J. of Neurosurg.* — 1996. — Vol. 84, №2. — P. 221-228.
44. Kassell N.F., Helm G., Simmons N. et al. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 77(6):848-52, (1992).
45. Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C. Jr et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990, 73:18-36.
46. Kassell N.F., Torner J.C., Jane J.A. et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990, 73:37-47.
47. Kasuya H., Kawashima A., Sasahara A. et al. Development of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm. *Acta NeurochirSuppl.* — 2001 — Vol. 77 — p.217-220.
48. Kasuya H., Onda H., Sasahara A. et al. Application of Nicardipine Prolonged-release Implants: Analysis of 97 Consecutive Patients with Acute Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery Volume* 56(5), May 2005, pp 895-902.
49. Kawamoto S., Tsutsumi K., Yoshikawa G. et al. Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004 Feb;100(2):236-43.
50. Kemp P.A., Gardiner S.M., March J.E., Rubin P.C., Bennett T. Assessment of the effects of endothelin-1 and magnesium sulfate on regional blood flows in conscious rats, by the coloured microsphere reference technique. *Br J Pharmacol* 126:621–626, 1999.
51. Khurana V.G., Sohni Y.R., Mangrum W.I. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms predict susceptibility to aneurysmal subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004, 24:291-297.
52. Kinouchi H., Ogasawara K., Shimizu H. et al. Prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by intraoperative cisternal fibrinolysis using tissue-type plasminogen activator combined with continuous cisternal drainage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44, 569-577, 2004.
53. Kodama N. et al. (O-23-339). Abstracts of the Free Papers. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 11th International Congress of Neurological Surgery. 1997 Jul;99 Suppl 1:S1-287.
54. Krischek B., Kasuya H., Onda H., Hori T. Nicardipine prolonged-release implants for preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: effect and outcome in the first 100 patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2007;47: 389-94.
55. Lasner T.M., Weil R.J., Riina H.A. et al. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997, 87:381-384.
56. Lee J. Y., Huang D. L., Keep R. et al. Effect of electrical stimulation of the cervical spinal cord on blood flow following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* — 2008 — Vol. 109 — p.1148-1154.
57. Lüscher T.F., Cooke J.P., Houston D.S. et al. Endothelium-dependent relaxations in human arteries. *Mayo Clin Proc.* 1987 Jul; 62(7): 601-6.
58. Macdonald R.L., Rosengart A., Huo D., Karrison T. Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003, 99:644-652.
59. Magge S.N., Chen H. I., Ramakrishna R. et al. Association of a younger age and symptomatic vasospasm following SAH. *J Neurosurg* 112:1208-1215, 2010.
60. Mathis J.M., DeNardo A., Jensen M.E. et al. Transient neurologic events associated with intraarterial papaverine infusion for subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 15(9): 1671-1674, 1994.
61. Maurice—Williams R.S. Aneurysm surgery after the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:807–8.
62. Miller J.A., Cross D.T., Moran C.J. et al. Severe thrombocytopenia following intraarterial papaverine administration for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 83 (3): 435-437, 1995.
63. Mizukami M., Kawase T., Tazawa T. Prevention of vasospasm by early operation with removal of subarachnoid blood. *Acta Neurochir* 1979, 46: 93-104.
64. Miura K. Changes in Mg⁺⁺ concentration of CSF after subarachnoid hemorrhage and Mg⁺⁺—effect on the contractions of bovine cerebral artery. *No Shinkei Geka* 16:1251–1259, 1988. (Jpn)
65. Mocco J., Ransom E.R., Komotar R.J. et al. Racial differences in cerebral vasospasm: a systematic review of the literature. *Neurosurgery* 2006, 58: 305-314.
66. Monyer H., Sprengel R., Schoepfer R. et al. Heteromeric NMDA receptors: Molecular and functional distinction of subtypes. *Science* 1992; 256:1217–21.
67. Mori K., Miyazaki M., Iwata J. et al. Intracisternal infusion of magnesium sulfate solution improved reduced cerebral blood flow induced by experimental subarachnoid hemorrhage in the rat. *Neurosurg Rev* 31:197–203, 2008
68. Mori K., Miyazaki M., Hara Y. et al. Novel vasodilatory effect of intracisternal injection of magnesium sulfate solution on spastic cerebral arteries in the canine two-hemorrhage model of subarachnoid hemorrhage Laboratory investigation. *Journal of Neurosurgery*. January 2009. 110 (1):73-78
69. Mori K., Yamamoto T., Miyazaki M. et al. Effect of intrathecal magnesium sulfate solution injection via a microcatheter in the cistern magna on cerebral vasospasm in the canine subarachnoid hemorrhage model. *Br J Neurosurgery*. 2012 Feb; 26(1): 64-68.
70. Mori K., Yamamoto T., Miyazaki M. et al. Optimal cerebrospinal fluid magnesium ion concentration for vasodilatory effect and duration after intracisternal injection of magnesium sulfate solution in a canine subarachnoid hemorrhage model. *Journal of Neurosurgery*. Apr 2011. 114 (4): 1168-1175
71. Mori K., Yamamoto T., Nakao Y. et al. Initial Clinical Experience of Vasodilatory Effect of Intra-cisternal Infusion of Magnesium Sulfate for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*, Vol. 49, pp.139-145 (2009).
72. Murdoch J., Hall R. Brain protection: physiological and pharmacological considerations. Part I: The physiology of brain injury. *Can J. Anaesth.* — 1990. — Vol. 37, № 6. — P. 662-675.
73. Nakamura S., Tsubokawa T., Yoshida K. Appearance of collagen fibers in the cerebral vascular wall following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Tokyo* 1992; 32: 877-82.

74. *Niewkamp D.J., de Gans, Renkelg J.* Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: systematic review of the literature. // *Newrology.* — 2000.-N.247. — P.117-121.
75. *de Oliveira J.G., Beck J., Ulrich C.* et al. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Rev* 2007, 30:22-30; discussion 30-31.
76. *Pritz M. B.* Pupillary Changes After Injection Of Papaverine. *Surg Neurol* 1994; 41 281-283.
77. *Qureshi A.I., Sung G.Y., Suri M.A.* et al. Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999, 44:967-973; discussion 973-974.
78. *Raabe A., Zimmermann M., Vatter H.* et al. Effect of intraventricular sodium nitroprusside on cerebral hemodynamics and oxygenation in poor-grade aneurysmal patients with severe, medically refractory vasospasm. *Neurosurgery* 50:1 006-1014, 2002.
79. *Ram Z., Sadeh M., Shacked I.* et al. Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke.* — 1991. — Vol. 22, — P. 922-927.
80. *Ramakrishna R., Sekhar L.N., Ramanathan D.* et al. Intraventricular tissue plasminogen activator for prevention of vasospasm and hydrocephalus after SAH. *Neurosurgery* 67: 110-117, 2010.
81. *Rath G.P., Mukta L., Prabhakar H.* et al. Haemodynamic changes after intracisternal papaverine instillation during intracranial aneurysmal surgery. *British Journal of Anaesthesia* 97 (6): 848—50 (2006).
82. *Roos Y., Rinkel G., Vermeulen M.* et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a major update of a cochrane review. *Stroke* 2003, 34:2308 — 2309.
83. *Rosengart A.J., Schultheiss K.E., Tolentino J., Macdonald R.L.* Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007; 38: 8: 2315—21.
84. *Rosenwasser R.H., Armonda R.A., Thomas J.E.* et al. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery* 1999; 44: 975—9
85. *Santillan A., Knopman J., Zink W., Gobin Y.P.* Transluminal balloon angioplasty for symptomatic distal vasospasm refractory to medical therapy in patients with aneurysmal SAH. *Neurosurgery* 69:95-102, 2011.
86. *Sasaki T., Kodama N., Kawakami M.* et al. Urokinase Cisternal Irrigation Therapy for Prevention of Symptomatic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Study of Urokinase Concentration and the Fibrinolytic System. *Stroke* 2000; 31: 1256-1262.
87. *Satoh A., Sugiyama T., Ooigawa H.* Prevention of symptomatic vasospasm by continuous cisternal irrigation with mosk-CSF containing a scorbic acid and Mg⁽²⁺⁾. *Acta Neurochir. Suppl.* 2010, 107: 115-118.
88. *Segawa H., Saito I., Okada T.* et al. Efficacy of intracisternal papaverine on symptomatic vasospasm. *No Shinkei Geka.* 1986 Jun; 14(7): 847-54.
89. *Seifert V., Stolke D., Zimmermann M., Feldges A.* Prevention of delayed ischaemic deficits after aneurysmal subarachnoid haemorrhage by intrathecal bolus injection of tissue plasminogen activator (tPA). A prospective study. *Acta Neurochirurgica* 128(1-4): 137 — 143, 1994.
90. *Sepideh A.H., Ogilvy C. S., Barker F.* et al. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after SAH. Meta-analysis. *Neurosurgery* 54:326-335, 2004.
91. *Shimosawa T., Takano K., Ando K., Fujita T.* Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension* 2004; 44:897—902.
92. *Smith T.P., Enterline D.S.* Endovascular treatment of cerebral vasospasm. *J Vasc Interv Radiol.* 2000; 11: 547-559.
93. *Solenski N.J., Haley E.C. Jr, Kassell N.F.* et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 1995, 23:1007-1017.
94. *Suzuki S., Ogane K., Ohkuma H., Iwabuchi T.* Efficacy of steroid hormone in solution for intracranial irrigation during aneurysmal surgery for prevention of the vasospasm syndrome. *Acta neurochir* 1994; 131: 184-188.
95. *Tadayoshi N., Kazuhide F., Hiroshi N.* et al. Surgical procedure and results of cisternal washing therapy for prevention of cerebral vasospasm following SAH. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, Vol. 110/2, 105-109, 2011.
96. *Testa C., Andreoli A., Limoni P.* et al. Overall results in 304 consecutive patients with acute spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Surg. Neurol.* — 1985. — Vol. 24. — P. 377-389.
97. *Thomas J.E., Rosenwasser R.H., Armonda R.A.* et al. Safety of Intrathecal Sodium Nitroprusside for the Treatment and Prevention of Refractory Cerebral Vasospasm and Ischemia in Humans. *Stroke.* 1999; 30: 1409-1416.
98. *Usui M., Saito N., Hoya K., Todo T.* Vasospasm prevention with postoperative intrathecal thrombolytic therapy: A retrospective comparison of urokinase, tissue plasminogen activator, and cisternal drainage alone. // *Neurosurgery.* — 1994. — N.34.-P.235-245.
99. *Webb A., Kolenda J., Martin K.* et al. The effect of intraventricular administration of nicardipine on mean cerebral blood flow velocity measured by transcranial Doppler in the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* — 2010 — Vol. 12 — p. 159-164.
100. *Weir B.K., Kongable G.L., Kassell N.F.* et al. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1998, 89:405-411.
101. *Zambarski J. M., Spetzler R. F., Lee K. S.I.* Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* — 1991 — Vol. 75 — №2 — p.189-196.
102. *Zubkov Y.N., Nikiforov B.M., Shustin V.A.* Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)* 1984;70:65—79.
103. *Zwienenberg-Lee M., Hartmann J., Rudisill N., Muizelaar J.P.* Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurgery Suppl.* 2006; 59: 139-147.
104. *Zwienenberg-Lee M., Hartmann J., Rudisill N., Muizelaar J.P.* The effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage. Results of a multi-center randomized clinical trial. *International Stroke Conference: Feb 7—9, 2007; San Francisco. San Francisco, CA; 2007.*