

## ТЕРАПІЯ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ

*Оглядова стаття присвячена розгляду різних можливостей терапії при субарахноїдальному крововиливі.*

*Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, лікування, консервативна терапія*

*Обзорная статья посвящена рассмотрению разных возможностей терапии при субарахноидальном кровоизлиянии.*

*Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, лечение, консервативная терапия*

*The review article is dedicated to analysis of the different therapeutic possibilities in subarachnoid hemorrhage.*

*Key words: subarachnoid hemorrhage, treatment, medical management*

Однією з найбільших загроз життю і функціям головного мозку в неврологічних пацієнтів є аневризматичний субарахноїдальний крововилив (САК). Він може викликати відстрочене ішемічне ураження, котре виявляють з допомогою магнітно-резонансної томографії у 80% пацієнтів. Вчасне його розпізнавання і швидке втручання можуть запобігти розвиткові вторинних ускладнень. Останніми роками наше розуміння патофізіології САК значно поліпшилося, хоча точні механізми і залишаються недостатньо з'ясованими. Очевидно, тому й актуальні терапевтичні стратегії є відносно малорозвинутими. Вони зосереджені швидше на підтримці церебральної перфузії, а не впливі на процеси, які безпосередньо призводять до вазоспазму, залишаючись разом з тим досить успішними при адекватному застосуванні.

У цьому огляді резюмовано доступні докази різних лікувальних підходів, що використовуються нині. Також проаналізовано дані за перспективними напрямками.

#### **Історична перспектива**

Ще не так давно стандартне лікування хворих з САК включало відстрочене хірургічне втручання з приводу аневризми, застосування гіпотензивних агентів і обмеження вживання рідини. Нині такі заходи вважаються небажаними і навіть протипоказаними. Драматичні зміни в лікуванні САК виникли як наслідок певних технологічних інновацій і в результаті важливих клінічних досліджень.

Наголос на ранньому хірургічному втручанні з приводу аневризми стає все поширенішим через появу операційного мікроскопа, особливо після опублікування результатів Об'єднаного дослідження аневризм (Cooperative Aneurysm Study). Хоча загалом і вважається, що останнє продемонструвало чіткі переваги на користь ранніх операцій, висновки були не настільки переконливими. Хворі, проліковані хірургічно до 3 дня після крововиливу (раннє втручання), мали такий самий прогноз, як і хворі, прооперовані після 11 дня (відстрочене втручання). Прогностично обидві ці групи позиціонувалися набагато ліпше, ніж ті, кого оперували між 7 і 10 днем (в активній фазі вазоспазму). Подальші нерандомізовані дослідження значною мірою підтвердили, що час операції з приводу аневризми мало впливає на загальний функціональний прогноз. Раннє втручання знижує ризик рецидиву гострої кровотечі і може знижувати період госпіталізації. Хоча й існують дані, згідно з якими рання операція може підвищувати частоту вторинної ішемії, така терапевтична стратегія дає нам змогу агресивно лікувати вазоспазм без побоювань спричинити летальний епізод геморагічного рецидиву. Ендоваскулярні втручання мають аналогічні переваги навіть при неповній облітерації аневризми і пов'язані з нижчим рівнем симптоматичного вазоспазму.

Обмеження прийому рідини часто рекомендували для зменшення гіпонатріємії, яку вважали наслідком неадекватної секреції антидіуретичного гормону. Пізніше цю практику відкинули, коли різні дослідження довели, що вона шкідлива при САК. Більшість таких хворих вже мають обмежений об'єм рідини внаслідок негативного балансу натрію, викликаного надмірним виділенням натрійуретичних пептидів (синдром сольового виснаження мозку). Посилюючи

гіповолемію, ятрогенне обмеження прийому рідини лише підвищує частоту і важкість ішемічних уражень, спричинених вазоспазмом. Постійна підтримка еуволемії та індукція гіперволемії у всіх випадках симптоматичного вазоспазму є нині базовими компонентами лікувального протоколу при САК.

Раніше для зниження ймовірності повторного крововиливу призначали антифібринолітичні агенти. Проте це погіршувало вазоспазм, а подальше масивне ішемічне ураження нівелювало впливи даних препаратів на функціональний прогноз. Оскільки раннє лікування аневризми усуває ризик повторного її розриву без виражених побічних ефектів на вазоспазм, застосування антифібринолітиків нині не рекомендується більшості хворих з САК.

### **Діагноз**

Діагностика САК не є легкою навіть для досвідченого клініциста. Хворий із свіжовиниклою афазією та правобічним геміпарезом, в якого ангіографічно верифіковано суттєве звуження лівого сегмента М1 середньомозкової артерії, є скоріше винятком, ніж правилом. У більшості пацієнтів з вазоспазмом наявні зміни рівня свідомості, які не завжди пов'язані з цим станом. Лише пізніше виникають явища локального неврологічного дефіциту. Тому має бути високий рівень діагностичної настороженості, щоб не пропустити це потенційно небезпечне ускладнення.

Конвенційна ангіографія залишається золотим стандартом у діагностиці причин САК. Разом з тим при її проведенні іноді не виявляють змін у хворих, у яких пізніше виявили ішемічні вогнища при проведенні нейровізуалізаційних досліджень. Недоліком самої процедури є її інвазивність, а отже, їй притаманні ризики інсульту, розриву судини чи рентген-контрастної нефропатії. Серійна ангіографія проводиться досить рідко, а неадекватний часовий розрахунок процедури може дати несправжній негативний результат. Можливо, найбільшою перевагою ангіографії є те, що вона дає достатньо даних, аби розглядати можливість лікування виявленого вазоспазму з допомогою ендovasкулярних методів.

Засвідчено, що підвищена швидкість кровоплину за даними транскраніальної доплер-сонографії добре корелює з результатами ангіографії, особливо в каротидному басейні. Висока швидкість кровоплину у внутрішньочерепних судинах порівняно з екстракраніальною сонною артерією дозволяє відрізнити вазоспазм від гіперемії. Підвищення швидкості згідно з серійними дослідженнями зазвичай є надійнішим індикатором вазоспазму, ніж будь-який статичний зріз індивідуальних вимірів. Серійний скринінг з допомогою транскраніальної доплер-сонографії сьогодні рекомендують у всіх хворих з аневризматичним САК.

Дифузно-зважені методи нейровізуалізації стають цінним методом для ранньої діагностики ішемічних вогнищ у таких хворих. Зони зниженої дифузії можна спостерігати у хворих за відсутності вогнищевих симптомів і навіть без чітких ознак вазоспазму згідно з транскраніальною доплер-сонографією і навіть ангіографією. Ця невідповідність пояснюється розвитком вазоспазму у дрібних гілках артерій, котрі неможливо адекватно візуалізувати при проведенні ангіографії. Альтернативним механізмом є мікроемболізація, ознаки якої виявляють у таких хворих. Дифузно-зважена нейровізуалізація також може продемонструвати ішемічні вогнища в безсимптомних хворих з ознаками вазоспазму згідно з УЗД чи ангіографією. Хоч і клінічно німий у гострій фазі, надалі він може стати передвісником когнітивних дисфункцій.

### **Лікування**

Існують два головні принципи в неоперативному лікуванні після САК: стратегія гемодинамічного посилення для поліпшення перфузії у мозкових артеріях і ендovasкулярні втручання, спрямовані на ліквідацію звуження судин. Обидва вони взаємодоповнювані і їх успіх значною мірою залежить від точного часового розрахунку. Згідно з досвідом різних клінік, застосування стандартизованого протоколу з точним визначенням мети лікування є визначальним в оптимізації терапевтичної ефективності.

Першим кроком є забезпечення хворого від гіповолемії. Це просте завдання інколи досить складне при посиленому натрійурезі. Ідеальний замінний агент ще досі не устійнений. До застосування гіпертонічних сольових розчинів (3% чи 1,5%) та колоїдних агентів (найчастіше альбумін у 5% чи 25% розчині) схильються багато лікарів. Додаткове застосування 5% розчину альбуміну обмежує втрату рідини і натрію шляхом зниження рівня клубочкової фільтрації, а отже, і знижує кількість рідини, необхідної для підтримки адекватного балансу рідин. Також можуть



бути помічними флудрокортизон (у концентрованих формах для ентерального живлення) і переливання крові. Разом з тим слід уникати перорального прийому вільної рідини. На цьому етапі лікування хворих без симптоматичного вазоспазму головною метою є підтримка нейтрального балансу рідин, водночас слід пам'ятати про незначні її втрати. Більші інвазивні терапевтичні протоколи рекомендують підтримку центрального венозного тиску між 6 і 8 мм. рт. ст., а тиску заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) – між 8 і 12 мм. рт. ст. Дослідження, в котрих оцінювали індукцію гіперволемії перед розвитком симптоматичного вазоспазму (профілактична гіперволемія), не засвідчили якогось ефекту у збільшенні мозкового кровоплину, запобіганні ішемії чи поліпшенні довготермінового функціонального прогнозу. Профілактична гіперволемія також частіше викликала ускладнення, пов'язані з перевантаженням організму рідиною.

Пероральне використання німодипіну (60 мг кожні 4 години протягом 21 дня) рекомендують для кожного хворого з аневризматичним САК. Цей блокатор кальцієвих каналів поліпшує функціональний прогноз шляхом зниження ефектів вторинної ішемії. Мета-аналіз усіх доступних рандомізованих досліджень засвідчив, що препарат забезпечує 27% зниження відносного ризику (95% ДІ, 13-39%) несприятливого функціонального прогнозу за 3 місяці, тобто запобігаючи йому в 1 з кожних 13 пролікованих пацієнтів. Ці переваги набагато вираженіші у хворих із добрим клінічним профілем (ЗВР, 44%), хоча також стосуються і пацієнтів із несприятливим (ЗВР, 13%). Менш виражений терапевтичний ефект від німодипіну за результатами останніх досліджень, імовірно, відображає зміни у клінічній практиці, спрямовані на запобігання чи обмеження розвитку ішемії, наприклад, уникнення гіповолемії.

Призначення німодипіну суттєво не поліпшує вазоспазм за даними ангіографії. Механізм, який лежить в основі антиішемічного впливу препарату, невідомий. Припускають також існування нейропротекторних ефектів, хоч і значною мірою гіпотетичних. Що стосується інших антагоністів кальцію (нікардипіну, АТ877), то їх внутрішньовенне вливання було ефективним у зниженні вазоспазму, підтвердженого ангіографічно, але не поліпшувало загальний прогноз.

Стратегію гемодинамічного підсилення слід застосовувати в усіх хворих із задокументованим симптоматичним вазоспазмом, за винятком випадків серцевої декомпенсації. Її компонентами є збільшення об'єму циркулюючої крові, індукція гіпертензії та оптимізація реологічних функцій (лікування за схемою “три Г” – “гіперволемія, індукована гіпертензія і гемодилуція”).

Головні директиви в консервативній терапії симптоматичного вазоспазму можна згрупувати в етапи.

<b>1 етап: індукована гіперволемія</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Поставте центральний венозний катетер.</li> <li>- Підтримуйте центральний венозний тиск на рівні понад 8 мм. рт. ст. за допомогою 5% альбуміну та ізотонічних чи гіпертонічних кристалоїдних розчинів.</li> <li>- У хворих з ознаками серцевої недостатності введіть у легеневу артерію катетер Свана-Ганца й оптимізуйте ТЗЛА на рівні понад 12 мм. рт. ст., а ще ліпше досягніть плато у відношенні ТЗЛА до систолічного об'ємного індексу (це стосується, зокрема, тих ситуацій, коли підвищення першого параметра на 2 мм. рт. ст. не дає підвищення другого показника принаймні на 10%).</li> <li>- При утриманні симптомів швидко переходьте до 2 етапу.</li> </ul>
<b>2 етап: індукована гіпертензія</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Поставте артеріальний катетер.</li> <li>- Почніть краплинне введення фенілефрину (10-30 мкг/хв.) для підтримки середнього артеріального тиску більш ніж 110 мм. рт. ст. (або систолічного артеріального тиску більш ніж 160 мм. рт. ст.). При збереженні неврологічного дефіциту піднімайте САТ вище 130 мм. рт. ст. (або систолічний артеріальний тиск вище 180-200 мм. рт. ст.).</li> <li>- У разі потреби до лікування додайте допамін (5-20 мкг/кг/хв.) і проводьте моніторинг частоти серцевих скорочень на випадок можливості виникнення тахікардії.</li> <li>- Хоч обґрунтованою альтернативою допаміну є норадреналін (0,5-3 мкг/кг/хв.), для запобігання поглибленню гіпонатріємії використання цього вазопресора слід уникати.</li> <li>- При утриманні симптомів швидко переходьте до 3 етапу.</li> </ul>

### 3 етап: гемодинамічне посилення

- Введіть у легеневу артерію катетер Свана-Ганца.
- Почніть краплинне введення добутаміну (5-15 мкг/кг/хв.) для підвищення серцевого індексу понад 3,5 л/хв/м<sup>2</sup>.
- Оптимізація гемореологічних функцій шляхом гемодилуції також сприятиме посиленню церебрального кровоплину. Це один із найсильніших аргументів на користь застосування колоїдних агентів, незважаючи на їх відносно високу ціну. Ідеальними показниками гематокриту у хворих з ризиком церебральної ішемії є 28-32%; вища концентрація еритроцитів може підвищувати в'язкість, а нижча – знижувати доставку кисню. Недавнє дослідження із застосуванням серійних вимірювань мозкового кровоплину за допомогою <sup>133</sup>Xe і <sup>99m</sup>Tc для оцінки ефектів ізота гіперволемічної гемодилуції засвідчило виражене зниження рівня доставки кисню після досягнення за допомогою останньої рівня гематокриту у 28%.
- Кожен лікар, що лікує САК, може засвідчити ефективність стратегії гемодинамічного підсилення в терапії симптомів ішемії, викликаних вазоспазмом. Разом з тим відсутні якісні докази на користь такого підходу. У проспективних дослідженнях задокументовано можливість застосування шляхів терапії, оптимізуючої гемодинаміку, ґрунтованих на різних протоколах. Сьогодні немає консенсусу серед неврологів та нейрохірургів щодо того, котрий алгоритм найліпший. Одна група дослідників відстоює як головну мету лікування підйом артеріального тиску, інша – підвищення серцевого викиду. Необхідні рандомізовані, контрольовані, багатоцентрові дослідження для визначення переваг заходів гемодинамічного підсилення в лікуванні вазоспазму, найефективнішого протоколу та ідеальних гемодинамічних “мішеней” терапії. Сьогодні на основі доступних доказів гіперволемія, індукована гіпертензія, і можливо, гемодилуція є головними напрямками консервативного лікування САК, зокрема, церебрального вазоспазму при ньому.

#### Ендоваскулярна терапія

Ендоваскулярну терапію слід розглядати, якщо в пацієнта розвивається симптоматичний вазоспазм, рефрактерний до консервативного лікування. Доступним вибором є ангіопластика і внутрішньоартеріальне введення вазодилітаторів. Балонна ангіопластика може ефективно зняти фокальний вазоспазм за даними ангіографії у відносно великих сегментах. Клінічне поліпшення після ангіопластики добре задокументоване. Оскільки ефект цього втручання є довготерміновий, його слід проводити при першій же технічно доступній можливості. Селективне внутрішньоартеріальне вливання судинорозширювальних ліків може поліпшувати вазоспазм дрібних дистальних гілок. Для цього найчастіше використовували папаверин, проте асоціація цього препарату з явищами скороминущого фокального неврологічного дефіциту стимулювала пошук ліпших середників. Безпечними й ефективними альтернативами можуть стати верапаміл, німодипін і нікардипін. Порівняння ефектів останніх із ангіопластикою в терапії спазму дистальних судинних сегментів має стати метою майбутніх досліджень.

Хоча більшість дослідників погоджується, що рання інтервенційна терапія вазоспазму може мати свої переваги, її оптимальний часовий розрахунок ще має бути визначений. Хоча найкращі результати можна отримати при початку лікування в інтервалі до 2 годин від появи симптомів, позитивні наслідки спостерігають і при розширенні терапевтичного вікна до 24 годин.

#### Перспективні досліджувані шляхи терапії

Кілька напрямків досліджень обіцяють нові терапевтичні альтернативи у близькому майбутньому для хворих з САК. Згідно з останніми даними агрегація тромбоцитів після такого варіанта внутрішньочерепного крововиливу підвищується, і пілотне клінічне дослідження засвідчило, що застосування аспірину при цьому виглядає безпечним. Ґрунтуючись на позитивних ефектах похідних гепарину, спостережуваних на тваринних та *ex vivo* моделях, уже завершено два подвійно сліпих, рандомізованих дослідження, в яких оцінювали низькі дози еноксапарину. Результати були суперечливі – в одному дослідженні повідомляли про клінічні переваги без підвищення ризику геморагій, в іншому – цілком протилежне. Промивання цистерн



тромболітиком виявилось ефективним у зниженні рівня важкого вазоспазму у хворих з товстими кров'яними згустками в даних мозкових утворах. Таке втручання використовують у деяких центрах, але воно не входить до стандартизованих протоколів.

Дехто відстоює гіпотермію і барбітурову кому у пацієнтів з клінічно важким САК, рефрактерним до консервативного й ендovasкулярного лікування. Ці заходи можуть бути ефективними як найостанніші. Технологічні новинки типу ендovasкулярного охолоджуючого катетера можуть полегшити здійснення швидкої та ефективної індукції гіпотермії з подальшим контрольованим підйомом температури.

Донори оксиду азоту, антагоністи ендотеліну, агенти, спроможні загальмувати реакцію натрійуретичних пептидів, та втручання, нівелюючі шкідливі впливи вільних кисневих радикалів, а також інгібітори апоптозу ендотелію є напрямками, котрі зараз вивчаються. Їх потенційні переваги підтримані серйозною теоретичною базою і все більшою кількістю експериментальних даних. Фармакологічні агенти з такими властивостями будуть клінічно оцінені в наступні кілька років.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Aguilar MI, Freeman WD. Spontaneous intracerebral hemorrhage. Semin Neurol. 2010 Nov;30(5):555-64.
2. Coppadoro A, Citerio G. Subarachnoid hemorrhage: an update for the intensivist. Minerva Anesthesiol. 2011 Jan;77(1):74-84.
3. Currie S, Mankad K, Goddard A. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: review of current practice. Postgrad Med J. 2011 Jan;87(1023):41-50.
4. Dupont SA, Wijdicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview for the practicing neurologist. Semin Neurol. 2010 Nov;30(5):545-54.
5. Kumar R, Friedman JA. Subarachnoid hemorrhage: the first 24 hours. A surgeon's perspective. Neurocrit Care. 2011 Apr;14(2):287-90.
6. Laskowitz DT, Kolls BJ. Neuroprotection in subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2010 Oct;41(10 Suppl):S79-84.
7. Lazaridis C, Naval N. Risk factors and medical management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Clin N Am. 2010 Apr;21(2):353-64.
8. Martin CO, Rymer MM. Hemorrhagic stroke: aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Mo Med. 2011 Mar-Apr;108(2):124-7.
9. Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet Neurol. 2010 May;9(5):504-19.
10. Treggiari MM, Deem S. Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? Curr Opin Crit Care. 2009 Apr;15(2):83-6.

О.М. МИКИТЮК., А.І.МИКИТЮК

#### ДИКОРОСЛІ РОСЛИНИ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ. ЕКОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ І ХІМІЧНИЙ СКЛАД

*У даній роботі описані екологічні аспекти лікарських рослин, а також подано узагальнені дані про хімічний склад лікарських рослин.*

*Ключові слова: екологія, рослини, хімічний склад.*

*В представленной работе описаны экологические аспекты лекарственных растений, кроме этого обобщены данные о химическом составе лекарственных растений.*

*Ключевые слова: экология, растения, химический состав.*

*In this article describes ecological sides of medicinal plants and common information of its chemical contains.*

*Key words: ecology, plants, chemical composition.*