

Spontaninių subarahnoidinių hemoragijų literatūros apžvalga: gydymo ypatumai ir prevencija (II dalis)

J. Grigaitė*

G. Rutkauskaitė**

J. Ščerbak***

L. Piliponis****

D. Jatužis*

J. Valaikienė*

*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Neurologijos centras

**Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė

***Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Neurochirurgijos centras

****Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Santrauka. Efektyviausi plyšusių intrakranijinių aneurizmų gydymo būdai yra chirurginis klipsavimas ir endovaskulinis koilavimas. Taikant endovaskulinį gydymą, ankstyvų mirčių ir komplikacijų tikimybė yra mažesnė, ypač užpakalinės cirkuliacijos aneurizmų atveju, tačiau išlieka didelė aneurizmos rekanalizacijos ir plyšimo rizika, todėl indikuotinas ilgalaikis stebėjimas. Tuo tarpu klipsavimo ilgalaikė nauda yra labai svarbi jaunesnio amžiaus pacientams ir tam tikrais atvejais yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas. Aneurizmos intervencinį gydymą rekomenduojama atlikti kiek galima anksčiau. Siekiant išvengti komplikacijų, visiems pacientams, patyrusiems spontaninę subarahnoidinę hemoragiją (SAH), rekomenduojama kasdien ar kas antrą dieną atlikti transkranijinę doplerografiją, o galvos kompiuterinę tomografiją, kompiuterinės tomografijos angiografiją (KTA), kompiuterinės tomografijos perfuziją ar skaitmeninę subtrakcinę angiografiją – hospitalizavimo dieną, 3–5 dieną ir 7–10 dieną. Vėlyvos smegenų išemijos prevencijai rekomenduojama skirti nimodipiną ir palaikyti euvolemiją, skiriant izotoninius kristaloidinius tirpalus. Įvykus vazospazmui, rekomenduojama palaikyti euvoleminę indukuotą hipertenziją ir tam tikrais atvejais taikyti endovaskulinį gydymą intraarteriniais vazodilatatoriais ar (ir) angioplastiką. Neplyšusių intrakranijinių aneurizmų gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo natūralios ligos eigos ir plyšimo rizikos, kurią galima įvertinti naudojantis įvairiomis skalėmis. Parinkus stebėjimo taktiką, siūloma kartoti KTA ar magnetinio rezonanso tomografijos angiografiją (MRA) po 6–12 mėnesių nuo aneurizmos nustatymo ir vertinti pokyčius dinamikoje. KTA ir MRA taip pat rekomenduojamas asmenims, turintiems 2 ar daugiau šeimos narių, kuriems nustatyta neplyšusių intrakranijinių aneurizmų ar diagnozuota SAH bei esant kitiems rizikos veiksniams. Pacientams, kuriems atsitiktinai aptikta besimptomė neplyšusi aneurizma, rekomenduojama mesti rūkyti, periodiškai matuoti kraujospūdį ir vengti sunkių svorių kėlimo.

Raktažodžiai: subarahnoidinė hemoragija, intrakranijinė aneurizma, endovaskulinis koilavimas, klipsavimas, vazospazmas, vėlyvoji smegenų išemija.

INTRAKRANIJINIŲ ANEURIZMŲ GYDYMAS

Plyšusių intrakranijinių aneurizmų gydymo būdai

Pirminis SAH gydymo tikslas – atskirti aneurizmos maišą nuo intrakranijinės cirkuliacijos [1]. Efektyviausi intrakranijinių aneurizmų gydymo būdai – chirurginis klipsavimas ir endovaskulinis koilavimas. Gydymo taktikos pasirinki-

mas priklauso nuo paciento amžiaus, aneurizmos lokalizacijos, morfologijos, ryšio su greta esančiomis kraujagyslėmis. Sprendimą turi priimti multidisciplininė komanda, sudaryta iš neurochirurgų, intervencinių neuroradiologų ir skubios neurologijos specialistų [2].

Chirurginio ir endovaskulinio gydymo palyginimui yra atlikti du perspektyviniai randomizuoti klinikiniai tyrimai: ISAT (angl. *International Subarachnoid Aneurysm Trial*) ir BRAT (angl. *Barrow Ruptured Aneurysm Trial*) [3, 4]. Tarptautinės ISAT studijos metu nustatyta, kad blogų išėičių (mirties arba neįgalumo, kai modifikuotos Rankino skalės (mRS) įvertis yra daugiau nei 2) dažnis yra statistiškai reikšmingai didesnis chirurginio klipsavimo grupėje, lyginant su endovaskulinio gydymo grupe po vienerių metų, atitinkamai 30,9 ir 23,5 %. Endovaskulinio gy-

Adresas:

Julija Grigaitė
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas julgrigaitė@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2021. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

dymo grupėje nustatyta mažesnė epilepsijos rizika, bet didesnis aneurizmų rekanalizacijos ir plyšimo dažnis. Pa grindinis ISAT įtraukimo kriterijus buvo paciento tinkamumas taikyti abu gydymo metodus, tačiau šį kriterijų atitiko tik 20 % SAH patyrusių pacientų, todėl rezultatai neatspindi visos pacientų, patyrusių aneurizmos plyšimą, populiacijos [3]. Į kitą, SAH gydymo būdus lyginantį BRAT tyrimą buvo įtraukti tik vieno centro netrauminės SAH atvejai ir pateikti ilgalaikio stebėjimo rezultatai po vienerių, trejų, šešerių ir 10 metų [4]. Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių buvo nustatytas tik po vienerių metų: blogų išiečių dažnis buvo didesnis tarp pacientų, kuriems buvo taikytas klipsavimas, lyginant su pacientais, kuriems buvo atliktas koilavimas (atitinkamai 33,7 ir 23,2 %). Toks rezultatas buvo nulemtas užpakalinės cirkuliacijos aneurizmų blogesne prognoze klipsavimo grupėje. Tuo tarpu priekinės cirkuliacijos aneurizmų grupėje blogų išiečių dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Svarbu paminėti, kad tik 62 % koilavimo grupės pacientų buvo iš tikrųjų gydyti endovaskuliniu būdu. Dažniausios perėjimo iš koilavimo į klipsavimo grupę priežastys buvo intracerebrinė hematoma, mažas aneurizmos dydis, platus kaklas arba arterijos atsišakojimas aneurizmos srityje [4]. Atitinkamai agresyvesnis tokių aneurizmų gydymas endovaskuliniu būdu galėtų pabloginti rezultatus koilavimo grupėje. Aneurizmos pilna obliteracija po klipsavimo buvo nustatyta 87 % pacientų po operacijos ir pasiekė 93 % po 10 metų stebėjimo. Koilavimo grupėje pilna obliteracija buvo nustatoma rečiau: iškart po gydymo – 52 %, o po 10 metų – tik 22 % ligonių. Svarbu paminėti, kad pakartotinio gydymo dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis koilavimo grupėje: per 10 stebėjimo metų 20 % koiluotų aneurizmų buvo gydomos pakartotinai, kai klipsavimo grupėje pakartotinio gydymo dažnis sudarė <1 %. Be to, endovaskulinio gydymo grupėje įvyko du mirtini aneurizmų plyšimai, o klipsavimo grupėje pooperacinių plyšimų nenustatyta [4]. Koiluotų aneurizmų išliekančią ilgalaikę plyšimo riziką įrodo ir neplyšusių aneurizmų stebėjimo tyrimas: po 8,5 metų aneurizmos plyšimas įvyko 3,4 % stebėtų, konservatyviai gydytų pacientų, 2,8 % endovaskuliniu būdu gydytų pacientų ir 0,5 % chirurginiu klipsavimu gydytų pacientų [5]. Remiantis kitos studijos rezultatais, per 18 metų 127 pacientams (22,1 %), kuriems buvo taikytas endovaskulinis aneurizmų gydymas, stebėta rekanalizacija, reikalaujanti papildomo gydymo. 68,5 % rekanalizavusių ir didėjančių aneurizmų buvo visiškai obliteruotos po endovaskulinio gydymo ir rekanalizacija atsirado stebėjimo metu, o gydytų aneurizmų plyšimų dažnis siekė 15 % per 18 metų stebėjimo laikotarpį [6].

Minėti rezultatai įrodo, kad, taikant endovaskulinį gydymą, ankstyvų blogų rezultatų tikimybė yra mažesnė, ypač užpakalinės cirkuliacijos aneurizmų atveju. Visgi, taikant pastarąjį gydymo būdą, išlieka didelė aneurizmos rekanalizacijos ir plyšimo rizika, indikuotinas ilgalaikis stebėjimas. Tuo tarpu klipsavimo ilgalaikė nauda yra labai svarbi jaunesnio mažiaus pacientams ir tam tikrais atvejais yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas.

Medikamentinis gydymas po įvykusios subarachnoidinės hemoragijos

Plyšusios intrakranijinės aneurizmos intervencinis gydymas turi būti taikomas kaip įmanoma greičiau (I klasės, B lygio rekomendacija), siekiant išvengti pakartotinio kraujavimo. Geriausiai tai atlikti neviršijant 24–72 valandų (kai kurie ekspertų centrai nurodo vidutinį 7 valandų nuo hospitalizavimo iki aneurizmos obliteracijos laiką). Pacientams, kuriems neįmanoma skubiai atlikti aneurizmos obliteracijos, nesant kontraindikacijų, trumpą laiką (mažiau nei 72 val.) gali būti skiriamos antifibrinolizinės medžiagos (traneksaminė ar aminokaproinė rūgštis) [2].

Didėjant naujų geriamųjų antikoagulantų (NGAK) vartojimui, reikšmingu iššūkiu tampa juos vartojančių ir SAH patyrusių pacientų gydymas. Idarucizumabas – pirmasis, 2015 m. FDA (angl. *Food and Drug Administration*), vėliau ir EMA (angl. *European Medicines Agency*) patvirtintas, NGAK grįžtamojo veikimo antagonistas – visiškai humanizuotas, monokloninis antikūnas, specifinis trombino inhibitoriaus dabigatrano antidotas. Šis vaistas gali būti vartojamas esant skubių chirurginių intervencijų būtinybei, pavyzdžiui, įvykus SAH [7]. Be to, 2014 metų AHA/ACC/HRS prieširdžių virpėjimo gydymo gairės 2019 m. taip pat papildytos rekomendacija skirti idarucizumabą pacientams, vartojantiems dabigatraną ir patyrusiems gyvybei grėsmingą kraujavimą ar esant skubių intervencijų poreikiui (I klasės rekomendacija) [8]. Idarucizumabo veikimo efektyvumą įrodo multicentrinė perspektyvinė kohortinė studija RE-VERSE AD (angl. *Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*), kurios rezultatai parodė, kad idarucizumabą paskyrus pacientams, anksčiau vartojusiems dabigatraną ir patyrusiems nekontroliuojamą, gyvybei grėsmingą kraujavimą, praskiesto trombino laikas (dTT) pasiekė normos ribas 98 % tiriamųjų, o grupėje pacientų, kuriems buvo būtina invazinė procedūra ar chirurginė intervencija per 8 val., – 93 % atvejų [9]. Pacientams, kuriems šis vaistas buvo paskirtas per 24 valandas nuo kraujavimo pradžios, per vidutiškai 2,5 valandos kraujavimas buvo sukontroliuotas [9]. Rekomenduojama idarucizumabo dozė – 2,5 g intravenine infuzija 2 kartus su ne ilgesne nei 15 minučių pertrauka [10]. Taip pat yra sukurta ir kuriama vis naujų NGAK antagonistų: andeksanetas alfa (Xa faktoriaus antagonistas), 2018 m. registruotas FDA kaip rivaroksabano ir apiksabano antidotas, ciraparantagas (universalus antidotas, tiesiogiai veikiantis tiek trombino, tiek Xa faktoriaus inhibitorius bei nefrakcionuotą ir mažos molekulinės masės hepariną), dar nepatvirtintas FDA ir EMA [11–13]. Nors šiuo metu yra sukaupta nedaug duomenų apie NGAK vartojančius pacientus, patyrusius netrauminę SAH, rekomenduojama laikytis tų pačių gydymo grįžtamaisiais NGAK antagonistais rekomendacijų, kaip ir įvykus intrakranijiniam kraujavimui [13].

Neplyšusių intrakranijinių aneurizmų stebėjimas ir gydymas

Atliekant vaizdinius tyrimus dėl SAH ar kitų indikacijų, gali būti aptinkama ir neplyšusių aneurizmų, vadinamųjų incidentalomų [14]. Sprendžiant neplyšusių aneurizmų tolimesnio gydymo taktiką, svarbu įvertinti natūralią ligos eigą ir plyšimo riziką. Remiantis tyrimais, nagrinėjusiais neplyšusių aneurizmų natūralią eigą, nustatyta, kad mažų aneurizmų plyšimo rizika nėra didelė. Perspektyvinėje tarptautinėje ISUIA (angl. *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*) studijoje nustatyta, kad priekinės cirkuliacijos <7 mm dydžio aneurizmų plyšimo per 5 metus nebuvo [15]. O Japonijoje atliktos studijos rezultatai parodė, kad mažesnių nei 5 mm aneurizmų plyšimo dažnis yra 0,36 % per metus [16]. Retrospektyviai analizuojant plyšusių aneurizmų dydį, nustatyta, kad dauguma (85,6 %) plyšusių aneurizmų buvo <10 mm skersmens [17]. Rezultatų prieštaravimą paaiškina tai, kad į pastarąjį tyrimą buvo įtrauktos aneurizmos, kurioms, gydytojo sprendimu, buvo pasirinkta stebėjimo taktika. Nemaža dalis aneurizmų, kurios tyrimo metu tapo simptominės arba padidėjo, buvo gydomos, todėl minėti rezultatai neatspindi visų atsitiktinai rastų aneurizmų natūralios eigos ir plyšimo tikimybės [18].

Klinikiniam sprendimui priimti gali būti naudojamos skalės, vertinančios plyšimo riziką ir indikacijas gydymui. Plyšimo rizikai įvertinti naudojama PHASES (angl. *Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier SAH from another aneurysm, Site of aneurysm*) skalė, į kurią įtraukti paciento ir aneurizmos veiksniai, didinantys plyšimo riziką [19]. Sprendžiant neplyšusios aneurizmos tolimesnio gydymo taktiką, taip pat naudinga vertinti UIATS (angl. *Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score*) skalę, kuri sukurta remiantis tarptautinių ekspertų sutarimu. Svarbu paminėti, kad į šią skalę įtraukti ne tik paciento ir aneurizmos rodikliai, bet ir su gydymu susiję rizikos veiksniai [20].

Taikant chirurginį neplyšusių aneurizmų gydymą, sergamumas siekia 4 %, o mirštamumas – 1 %. Tuo tarpu po endovaskulinio gydymo kombinuotas sergamumas ir mirštamumo santykis yra lygus 8–9 % [14]. Nors ankstesnėse studijose buvo teigiama, kad komplikacijų rizika mažėja su laiku po endovaskulinio ir chirurginio gydymo, 2018 m. atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė įrodė, kad rizika mažėja su laiku tik taikant neurochirurginį gydymą [21].

Pasirinkus stebėjimo taktiką, periodiškai turi būti atliekama galvos kompiuterinės tomografijos angiografija (KTA) ar magnetinio rezonanso tomografijos angiografija (MRA) ir vertinama aneurizmos didėjimo dinamika. Pastarieji tyrimai taip pat rekomenduojami pacientams, kurių 2 ar daugiau šeimos narių turi neplyšusių intrakranijinių aneurizmų ar patyrė SAH, ypač kartu esant ir kitiems rizikos veiksniams, tokiems kaip arterinė hipertenzija, rūkymas, moteriška lytis, autosominė dominantinė policistinių inkstų liga ir kita [22]. Kadangi nėra tikslių gairių, nurodančių, koku dažniu reikėtų atlikti vaizdinius tyrimus, rekomenduojama pirmą kartą tyrimą kartoti per

6–12 mėnesių po aneurizmos aptikimo, o vėliau spręsti individualiai. Vienos studijos rezultatai parodė, kad aneurizmų augimo greitis yra tiesiogiai proporcingas jų dydžiui: per 4 metus padidėja 6,9 %, kai aneurizmos dydis yra mažesnis nei 8 mm; 25 %, kai aneurizmos dydis – 8–12 mm, ir 83 %, kai aneurizmos dydis viršija 12 mm. Todėl, esant didesnio skersmens aneurizmams, vaizdiniai tyrimai gali būti kartojami dažniau [14]. Svarbu paminėti, kad pacientams, atsitiktinai aptikus neplyšusias aneurizmas, nėra būtina taikyti įprasto fizinio krūvio, chirurginių intervencijų ar vartojamų vaistų, įskaitant antikoaguliantus, apribojimų. Viename didelės apimties kohortiniame tyrime pateikiama išvada, kad aspirino vartojimas gali netgi sumažinti plyšimo riziką, tačiau visgi reikia daugiau perspektyvinių tyrimų, kad būtų galima skirti šį vaistą plyšimo prevencijai [14]. Pacientams su neplyšusiomis aneurizmomis gali būti rekomenduojama mesti rūkyti, periodiškai matuoti kraujospūdį, vengti sunkių svorių kėlimo [14]. Viena atlikta studija teigia, kad aneurizmų plyšimo dažnis nėra didesnis nėščiąjų grupėje, tačiau pastebėta, kad Cezario pjūvio operacijos pasitaiko dažniau neplyšusias aneurizmas turinčių moterų grupėje nei neturinčiųjų aneurizmų [23].

KOMPLIKACIJŲ GYDYMAS IR PREVENCIJA

Visiems pacientams, patyrusiems spontaninę SAH, svarbu atlikti vaizdinius tyrimus dinamikoje, siekiant identifikuoti galimą sumažėjusią galvos smegenų perfuziją, vazospazmą. Rekomenduojama atlikti transkranijinę doplerografiją kasdien ar kas antrą dieną, galvos KT, KTA, kompiuterinės tomografijos perfuziją (KTP) ar skaitmeninę subtrakcinę angiografiją (SSA) hospitalizavimo dieną, 3–5 dieną ir 7–10 dieną [24]. Kadangi vėlyvoji smegenų išemija yra viena grėsmingiausių ir dažniausių komplikacijų, atliekama nemažai tyrimų, siekiant nustatyti efektyvias priemones ankstyvai šios būklės diagnostikai, gydymui ir prevencijai. Šiuo metu ypač pabrėžiama uždegiminių rodiklių reikšmė ir manoma, kad tai gali praversti vertinant vėlyvos smegenų išemijos grėsmę [24]. IL-1, IL-6 ir TNF- padidėjimas likvoroje yra susijęs su hemodinaminiais pokyčiais transkranijinėje doplerografijoje ir vazospazmu, o izoliuotas IL-6 padidėjimas laikomas ankstyvu vėlyvosios smegenų išemijos požymiu ir siejamas su prastesnėmis išėitimis [25]. Tiesa, būtina atlikti daugiau kontroliuojamų, perspektyvinių, multicentrinių tyrimų, kad būtų galima tiksliau vertinti uždegiminių rodiklių klinikinę reikšmę.

Pacientai, patyrę spontaninę SAH, yra grupuojami į mažos rizikos (1–2 WFNS (angl. *World Federation of Neurological Surgeons Grading System for Subarachnoid Hemorrhage*) skalės balai ir mažiau nei 3 modifikuotos Fišerio skalės balai), didelės rizikos (1–3 WFNS skalės balai ir 3 modifikuotos Fišerio skalės balai) ir didelės rizikos su prasta neurologine būkle (apsunkintas fizinis ištyrimas dėl sedacijos, 3–5 WFNS skalės balai, 4 modifikuotos Fišerio

skalės balai). Pastarajai grupei priklausantys pacientai turi būti papildomai monitoruojami, atliekant EEG, stebint galvos smegenų oksigenaciją ir kraujotaką. Žemos rizikos grupės pacientai, esant stabiliai būklei, nesant vazospazmo ir hipoperfuzijos, gali būti perkelti iš intensyviosios terapijos skyriaus į žemesnio lygio priežiūrą po 5 dienų nuo simptomų pradžios, didelės rizikos – po 7 dienų, o didelės rizikos su prasta neurologine būkle – tik po 14 dienų [2].

Daugiausia nagrinėtos, efektyviausios ir prieinamiausios vėlyvosios smegenų išemijos prevencijos priemonės – kalcio kanalų blokatoriai ir tinkamas intravaskulinio tūrio palaikymas [26–28]. Anksčiau vėlyvos smegenų išemijos profilaktikai buvo rekomenduojama hipervoleminė terapija, tačiau ši strategija nepasiteisino ir buvo susijusi su didesne kardiopulmoninių komplikacijų rizika. Todėl šiuo metu po SAH rekomenduojama palaikyti euvolemiją, naudojant izotoninius kristaloidinius tirpalus [26, 27]. Nimodipinas (kalcio kanalų blokatorius) yra vienintelis vaistas, kurio efektyvumą SAH atveju įrodė randomizuoti placebo kontroliuojami tyrimai [29]. Šis vaistas pasižymi neuroprotekcinio poveikiu, tačiau vazospazmo dažnio nemažina. Rekomenduojama enteriškai skirti 60 mg nimodipino kas 4 valandas 21 dieną. Dažniausiai stebimas nepageidaujamas poveikis – konstipacija ir hipotenzija [2]. Pastarosios nepageidaujamos reakcijos dažnai kelia dilemą klinikinėje praktikoje: ar išvis nutraukti, ar mažinti skiriamą dozę, ar papildomai skirti vazopresorių [29]. Konferencijoje „Neurokritinės priežiūros organizacijos multidisciplininis konsensusas“ (angl. *The Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus*) buvo teigiama, kad, esant hipotenzijai, nimodipinas turi būti skiriamas dažniau ir mažesnėmis dozėmis, pavyzdžiui, 30 mg kas 2 val. Toks dozavimas nebuvo susijęs su prastesnėmis išėtimimis ar mažesniu efektyvumu [27, 29]. Be to, 118 SAH patyrusių pacientų retrospektyvinė analizė parodė, kad gydytojo nurodymų laikymasis, t. y. teisingas nurodytų nimodipino dozių vartojimas ir režimo laikymasis, buvo susijęs su trumpesne hospitalizavimo, buvimo intensyviosios terapijos skyriuje trukme bei geresnėmis klinikinėmis išėtimimis (GOS (angl. *Glasgow Outcome Scale*) įvertis >3) išleidimo iš ligoninės metu, lyginant su pacientais, kurie praleido vieną ar daugiau nimodipino dozių. Taip pat buvo pastebėta, kad visi pacientai, mirę po įvykusios SAH, nevariojo nimodipino pilnu, tinkamu režimu [29].

Magnis, kuris yra nekonkurencinis kalcio antagonistas, skiriamas po SAH, kaip ir nimodipinas pasižymi vazodilataciniu ir neuroprotekcinio poveikiu [30]. Šis preparatas, ikiklinikinių ir II fazės klinikinių tyrimų duomenimis, buvo efektyvus, tačiau, atlikus paskutinių multicentrinį III fazės randomizuotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, vertinantį klinikinį intraveniškai skirto magnio po SAH efektyvumą, akivaizdžios šio vaisto skyrimo naudos nenustatyta [31]. Todėl magnį verta skirti ne vazospazmo, o magnio stokos, kuri dažnai pasitaiko SAH patyrusių pacientų grupėje, prevencijai [29]. Taip pat buvo manoma, kad statinai, netiesiogiai didindami endogeninio azoto oksido kiekį, gali būti efektyvūs vazospazmo prevencijai, tačiau paskutinysis STASH (angl. *Simvastatin in*

Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage) tyrimas neįrodė simvastatino skyrimo naudos [32]. Analogiškai buvo atliekami tyrimai su selektyviu endotelino receptorių antagonistu klazosentanu, kuris nežymiai sumažino vazospazmo dažnį, tačiau kartu buvo susijęs su dideliu nepageidaujamų reakcijų (plaučių edema, hipotenzija ir kt.) dažniu [33, 34]. Taip pat šiuo metu vykdomi ir kitų farmakologinių medžiagų, galimai turinčių poveikį vėlyvos smegenų išemijos prevencijai, tyrimai: 21-aminosteroido tirilizado, inhibuojančio lipidų peroksidaciją, kuri, manoma, yra vienas iš vazospazmą lemiančių veiksnių; eritropoetino, kuris veikia neuroprotekciškai, palaikydamas normalią kraujagyslių autoreguliaciją; peroralinio antidiabetinio vaisto gliburido, kuris itin mažina neuroūždegiminių žymenų kiekį ir veikia neuroprotekciškai [1].

Įrodžius uždegiminių procesų reikšmę SAH patogenezėje, buvo manoma, kad uždegimą slopinančių vaistų paskyrimas taip pat gali užkirsti kelią išeminėms komplikacijoms atsirasti. Vienos retrospektyvinės kohortinės studijos rezultatai parodė, kad deksametazono skyrimas bendrai sumažino nepalankių išėčių dažnį SAH pacientams, tačiau efektyvumo vėlyvajai smegenų išemijai šis vaistas neturėjo. Be to, gliukokortikoidų vartojimas yra susijęs su didesne infekcijų rizika, todėl rutiniškai jo skirti nerekomenduojama [24, 35]. Nassiri ir kt. taip pat atliko studiją, nagrinėjusią 178 SAH patyrusių pacientus, iš kurių 89 buvo skiriama nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) [36]. Šios studijos rezultatai parodė, kad NVNU vartojimas buvo susijęs su mažesniu mirtingumu ir trumpesne hospitalizacijos trukme, tačiau nebuvo stebima geresnių funkcinių išėčių, vėlyvos smegenų išemijos, vazospazmo dažnio sumažėjimo, todėl gydymas NVNU SAH komplikacijų prevencijai nerekomenduojamas.

Viena perspektyvinė studija, nagrinėjusi SAH patyrusių pacientus, monitoruotus transkranijine doplerografija, pastebėjo, kad mikroemboliniai signalai buvo dažnesni pacientams, turintiems vazospazmą [37, 38]. Tai grindžiama tuo, kad uždegiminiai procesai, darantys įtaką vazospazmo atsiradimui, kartu yra susiję su trombocitų adhezija, krešėjimo kaskados aktyvacija ir mikrotrombų susiformavimu [39]. Anksčiau minėtas profilaktikai plačiai vartojamas nimodipinas taip pat pasižymi ir fibrinoliziniu aktyvumu, taip slopindamas mikrotrombų formavimąsi ir kartu apsaugodamas nuo išeminių komplikacijų atsiradimo [40]. Nors krešėjimo mechanizmų reikšmė vazospazmo patogenezėje yra įrodyta, tačiau 7 randomizuotų klinikinių tyrimų metaanalizė neparodė antitrombotinių vaistų efektyvumo SAH metu [41]. Šiuo metu nėra atlikta pakankamai tyrimų, nagrinėjančių gydymo metodus, tiesiogiai veikiančius neuroūždegiminius, krešėjimo procesus, todėl būtina išsamesnė šios srities analizė [24].

Kaip anksčiau minėta, vietoj tradiciškai žinomos 3H trigubos vazospazmo gydymo strategijos šiuo metu rekomenduojama euvoleminė indukuota hipertenzija (sistolinis kraujo spaudimas <160 mmHg), vengiant hipervolemijos, analogiškai kaip ir vazospazmo prevencijai [26, 42]. Arterinė hipertenzija palaikoma bent 72 val. ar iki tol, kol būklė tampa stabili. Paprastai skiriama 1–2 litrai 0,9 %

NaCl boliusu ir norepinefrinas ar kiti vazopresoriai. Svarbu, kad kraujospūdis didėjimas būtų indukuojamas laipsniškai ir, sistoliniam kraujo spaudimui didėjant kas 10 mmHg, būtų vertinama neurologinė būklė. Jei neurologinis deficitas persistuoja, rekomenduojama atlikti KT, KTA, KTP ar SSA ir, esant vazospazmui, taikyti endovaskulinę terapiją intraarteriniais vazodilatoriais ar (ir) angioplastiką. Esant radiologiniams pokyčiams, tačiau nestebint neurologinės būklės blogėjimo, endovaskulinė terapija nerekomenduojama, nes šiuo atveju ji yra susijusi su blogesnėmis išėtimimis [26, 27].

Įtariant simptominę obstrukcinę hidrocefaliją, būtina atlikti galvos KT ir įvesti išorinį ventrikulinį dreną [2].

Kardiopulmoninių komplikacijų prevencijai rekomenduojama periodiškai vertinti širdies fermentų koncentraciją, atlikti EKG, echokardioskopiją [2, 27].

Vaistų nuo epilepsijos (VNE) skyrimas traukulių profilaktikai SAH patyrusiems pacientams anksčiau buvo įprasta praktika. Visgi pastebėta, kad šių vaistų, ypač fenitoino, skyrimas yra susijęs su blogesnėmis klinikinėmis išėtimimis bei dažnesnėmis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą. Todėl profilaktinis fenitoino skyrimas nerekomenduojamas, o esant indikacijoms reikėtų rinktis kitus VNE ir skirti ne ilgiau kaip 3–7 dienas. Kadangi subklinikinių traukulių pasireiškimas yra dažnesnis tarp sunkios būklės, masyvias SAH patyrusių pacientų, jiems rekomenduojamas tęstinis EEG atlikimas [2, 26, 27].

IŠVADOS

1. Pacientams, patyrusiems SAH dėl intrakranijinės aneurizmos plyšimo, intervencinį jos gydymą (klipsavimą, endovaskulinį koilavimą) rekomenduojama pradėti kiek galima anksčiau (I klasės, B lygio rekomendacija). Jeigu greitu metu to atlikti neįmanoma, trumpiau nei 72 val. gali būti skiriamos antifibrinolizinės medžiagos (traneksaminė ar aminokaproinė rūgštis), o vartojantiems dabigatraną – grįžtamojo veikimo antagonistas idarucizumabas.
2. Pacientams, kuriems atsitiktinai randamos aneurizmos galvos smegenyse, pasirinkus stebėjimo taktiką siūloma periodiškai kartoti KTA ar MRA ir vertinti pokyčius dinamikoje. Rekomenduojama pirmą kartą tyrimą kartoti po 6–12 mėnesių diagnozavus aneurizmą, o vėliau spręsti individualiai.
3. Pacientams, kuriems atsitiktinai aptikta neplyšusi aneurizma, netaikomi įprasto fizinio krūvio, chirurginių intervencijų ar vartojamų vaistų apribojimai, tačiau rekomenduojama mesti rūkyti, periodiškai matuoti kraujospūdį, vengti sunkių svorių kėlimo.
4. SAH pacientams komplikacijų prevencijai rekomenduojamas atidus neurologinės būklės stebėjimas, reguliarus transkranijinės doplerografijos atlikimas, euvolemijos palaikymas naudojant izotoninius kristaloidinius tirpalus, nimodipino 60 mg vartojimas 6 kartus per parą 21 dieną, EKG, širdies žymenų, echokardioskopijos atlikimas.

5. Vazospazmui gydyti rekomenduojama euvoleminė indukuota hipertenzija (sistoliniam kraujo spaudimui neviršijant 160 mmHg). Jei neurologinis deficitas persistuoja, esant vazospazmo požymiams vaizdiniuose tyrimuose, rekomenduojama taikyti endovaskulinę terapiją intraarteriniais vazodilatoriais ar (ir) angioplastiką.
6. Uždegimą slopinančių vaistų, tokių kaip gliukokortikoidų ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, bei vaistų nuo epilepsijos skyrimas komplikacijų prevencijai nerekomenduojamas.

Literatūra

1. Grasso G, Alafaci C, Loch Macdonald R. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: state of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int* 2017; 8(1): 11. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.198738>
2. Suarez JJ. Diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21: 1263–87. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000217>
3. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366(9488): 809–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
4. Spetzler RF, Zabramski JM, McDougall CG, et al. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2018; 128(1): 120–5. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS161301>
5. Torner J, Piepgras D, Meissner I, et al. Long-term follow-up in patients surgically treated for an unruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 2008; 108: A866.
6. Dorfer C, Gruber A, Standhardt H, et al. Management of residual and recurrent aneurysms after initial endovascular treatment. *Neurosurgery* 2012; 70: 537–54. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182350da5>
7. Burness CB. Idarucizumab: first global approval. *Drugs* 2015; 75(18): 2155–61. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0508-5>
8. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. Correction to: 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019; 140(2): e125–51. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
9. Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 114(1): 198–205. <https://doi.org/10.1160/TH15-03-0192>
10. Buchheit J, Reddy P, Connors JM. Idarucizumab (Praxbind) formulary review. *Crit Pathw Cardiol* 2016; 15(3): 77–81. <https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000076>
11. Connolly SJ, Gibson CM, Crowther M. Andexanet alfa for factor Xa inhibitor reversal. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2499–500. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1613270>

12. Ansell JE. Universal, class-specific and drug-specific reversal agents for the new oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(2): 248–52. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1288-1>
13. Gerner ST, Huttner HB. Patients on NOACs in the emergency room. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19(7): 40. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0954-7>
14. Flemming KD, Lanzino G. Management of unruptured intracranial aneurysms and cerebrovascular malformations. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017; 23(1): 181–210. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000418>
15. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362(9378): 103–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13860-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13860-3)
16. Morita A, Kirino T, Hashi K, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2474–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113260>
17. Forget TR, Benitez R, Veznedaroglu E, et al. A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2001; 49(6): 1322–6. <https://doi.org/10.1097/00006123-200112000-00006>
18. Marbacher S, Diepers M, Kahles T, et al. Interdisciplinary decision-making and treatment of intracranial aneurysms in the era of complementary microsurgical and endovascular techniques. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: w14372. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2016.14372>
19. Backes D, Vergouwen MD, Tiel Groenestege AT, et al. Phases score for prediction of intracranial aneurysm growth. *Stroke* 2015; 46(5): 1221–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008198>
20. Etminan N, Brown RD, Beseoglu K, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology* 2015; 85(10): 881–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001891>
21. Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, et al. Procedural clinical complications, case-fatality risks, and risk factors in endovascular and neurosurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; 76(3): 282–93. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4165>
22. Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, et al. Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46(8): 2368–400. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000070>
23. Kim YW, Neal D, Hoh BL. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery* 2013; 72(2): 143–9. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182796af9>
24. de Oliveira Manoel AL, Loch Macdonald R. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 2018; 9: 292. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00292>
25. Muroi C, Hugelshofer M, Seule M, et al. Correlation among systemic inflammatory parameter, occurrence of delayed neurological deficits, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2013; 72(3): 367–75. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31828048ce>
26. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. 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): 1711–37. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
27. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical care society’s multidisciplinary consensus conference. *Neurocrit Care* 2011; 15(2): 211–40. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9>
28. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(1): 44–58. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.246>
29. Wessell A, Kole MJ, Badjatia N, et al. High compliance with scheduled nimodipine is associated with better outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients cotreated with heparin infusion. *Front Neurol* 2017; 8: 268. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00268>
30. Taccone FS. Vasodilation and neuroprotection: the magnesium saga in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2010; 38(5): 1382–4. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181da4672>
31. Wong GKC, Poon WS, Chan MTV, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke* 2010; 41(5): 921–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571125>
32. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, et al. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 666–75. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70084-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70084-5)
33. Macdonald RL. Clazosentan: an endothelin receptor antagonist for treatment of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(11): 1761–7. <https://doi.org/10.1517/13543784.17.11.1761>
34. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol* 2011; 10(7): 618–25. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70108-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70108-9)
35. Mohny N, Williamson CA, Rothman E, et al. A propensity score analysis of the impact of dexamethasone use on delayed cerebral ischemia and poor functional outcomes after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2018; 109: e655–61. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.051>
36. Nassiri F, Ibrahim GM, Badhiwala JH, et al. A propensity score-matched study of the use of non-steroidal anti-inflammatory agents following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016; 25(3): 351–8. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0266-6>
37. Romano JG, Forteza AM, Concha M, et al. Detection of microemboli by transcranial Doppler ultrasonography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002; 50(5): 1026–31. <https://doi.org/10.1227/00006123-200205000-00016>
38. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, et al. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb*

- Blood Flow Metab 2008; 28(11): 1761–70. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.74>
39. Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, et al. The role of platelet activation and inflammation in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2017; 26(1): 48–57. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0292-4>
40. Di Vergouwen M, Vermeulen M, de Haan RJ, et al. Dihydropyridine calcium antagonists increase fibrinolytic activity: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27(7): 1293–308. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600431>
41. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, et al. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD006184. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006184.pub2>
42. Athar MK, Levine JM. Treatment options for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurotherapeutics* 2012; 9(1): 37–43. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0098-1>

**J. Grigaitė, G. Rutkauskaitė, J. Ščerbak, L. Piliponis,
D. Jatužis, J. Valaikienė**

LITERATURE REVIEW OF SPONTANEOUS SUBARACHNOID HAEMORRHAGE: TREATMENT MANAGEMENT AND PREVENTION (PART II)

Summary

The most effective treatments for intracranial aneurysms are surgical clipping and endovascular coiling. Endovascular treatment has a lower risk of early death and complications, especially in the case of posterior circulation aneurysms, whereas the risk of recanalization and rupture of the aneurysm remains high there-

fore long-term follow-up is needed. Meanwhile, the long-term benefits of clipping are very important for younger patients, and in some cases it is a first-line treatment option. Interventional treatment of aneurysms is recommended as early as feasible. To avoid complications, all patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage are recommended to undergo transcranial dopplerography daily or every other day, as well as head computed tomography, computed tomography angiography (CTA), computed tomography perfusion or digital subtraction angiography on the day of hospitalization, 3–5 and 7–10 days. For the prevention of late cerebral ischemia, it is recommended to administer calcium channel blocker nimodipine and to maintain euvolemia. If cerebral vasospasm occurs, euvolemic-induced hypertension and, in some cases, endovascular treatment such as intra-arterial vasodilator therapy or/and angioplasty are recommended. The choice of treatment tactics for unruptured intracranial aneurysms depends on the natural course of the disease and the risk of rupture, which can be assessed using various scales. Following monitoring tactics, it is recommended to repeat CTA or magnetic resonance angiography (MRA) in 6 to 12 months after the aneurysm is detected to evaluate changes over time. CTA and MRA are also recommended for people with two or more family members with unruptured intracranial aneurysms or the diagnosis of SAH and other risk factors. Patients who are accidentally diagnosed with an unruptured aneurysm are recommended to quit smoking, have their blood pressure measured periodically, and avoid heavy weights.

Keywords: subarachnoid haemorrhage, intracranial aneurysm, endovascular coiling, surgical clipping, vasospasm, late cerebral ischaemia.

Gauta:
2021 02 14

Priimta spaudai:
2021 03 05