



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

**РОЛЯ НА ЕХОГРАФСКАТА ДОПЛЕРОВА СОНОГРАФИЯ
ЗА ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ
СЪС СУБАРАХНОИДНА ХЕМОРАГИЯ ПОРАДИ РУПТУРА
НА МОЗЪЧНА АНЕВРИЗМА**

Д-р ДИМИТЪР ДИМИТРОВ МОНОВ

За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

в сфера на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: Анестезиология и интензивно лечение

Научен ръководител:

проф. д-р Пламен Кенаров, дм

София, 2023 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ	6
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	9
2.1. Спонтанна субарахноидална хеморагия.....	9
2.1.1. Етиология, честота и епидемиология	9
2.1.2. Клиничен ход, диагноза и изход след аневризмална субарахноидна хеморагия (аСАХ).....	10
2.2. Мозъчни аневризми.....	13
2.2.1. Епидемиология и рискови фактори	14
2.2.2. Фамилна предиспозиция.....	15
2.3. Терапевтично поведение при аневризмална САХ (аСАХ).....	15
2.3.1. Общо терапевтично поведение след аСАХ.....	17
2.3.2. Приложение на фибринолитичи и антиагреганти при пациенти с аСАХ.....	17
2.4. Транскраниална доплерова ехография (ТКД).....	18
2.4.1. Дефиниция и въвеждане на ТКД в медицинската практика.....	18
2.4.2. Коефициент на Линдегаард.....	20
2.4.3. Бъдеще на изобразителните техники за диагностичното уточняване при САХ.....	23
2.5. Клинични усложнения на аСАХ	25
2.5.1. Профилактика на вазоспазма, роля на катехоламините	26
2.5.2. Неврологични усложнения след аСАХ	31
2.5.3. Аневризмална САХ, усложнена с интрапаренхимен кръвоизлив	31
2.5.4. Интензивно лечение. Ранни и късни усложнения	32
САХ I или II степен по Фишер.....	33
САХ III, IV, V степен по Фишер.....	33
Съпътстваща терапия:.....	35
2.6. Магнезий и церебрална исхемия: възможности и проблеми.....	36
2.6.1. Хипомагнезиемия при субарахноиден кръвоизлив.....	37
2.6.2. Лечение с магнезий при субарахноиден кръвоизлив	37
2.7. Специфично терапевтично поведение за изолиране на мозъчната аневризма след аСАХ.....	38
2.7.1. Микрохирургично клипсиране на мозъчни аневризми.....	38
2.7.2. Ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми	39
2.7.2.1. Нови тенденции в ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми	39
2.8. Изводи от литературния обзор	40
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	42
3.1. Цел	42
3.2. Задачи	42
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	43
4.1. Материал	43
Критерий за включване на пациенти с аСАХ.....	43
4.2. МЕТОДИ.....	46
4.2.1. Клинични методи	46

4.2.2. Статистически методи	47
IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА	49
4.1. Статистически данни и анализи при пациентите с аСАХ (изследвана група – 40 пациенти).....	50
4.2. Влияние на инфузията на катехоламини върху средното артериално налягане (САН) и коефициента на Линдегаард	51
4.3. Стойности на коефициента на Линдегаард по дни от престоя в ОАИЛ.....	54
4.4. Влияние на средното артериално налягане (САН) върху коефициента на Линдегаард	55
4.5. Влияние на водно-електролитния баланс върху коефициента на Линдегаард	70
4.6. Връзка между коефициента на Линдегаард и серумния магнезий	83
4.6.1. Анализи само на случаите с магнезий над 1,5	83
4.7. Взаимовръзка между коефициента на Ландергаад и степен на САХ по Hunt & Hess и Fisher	84
V. ОБСЪЖДАНЕ.....	86
5.1. Осъждане на резултатите от приложението на трансраниалната доплерова ехография (ТКД) чрез измерване на коефициента на Линдергаард като метод за верификация на втремозъчен съдов спазъм при изследваната и при контролната група	87
5.1.1. Съвременни аспекти при лечението на САХ.....	87
5.1.2. Диагностика на вазоспазъм	88
5.1.3. Биологичен маркер тропонин.....	89
5.1.4. Лечение на вазоспазъм в ОАИЛ и превантивно лечение	90
5.1.5. Медицински усложнения при пациенти с аСАХ в ОИАЛ.....	91
5.2. Обсъждане на резултатите от приложението на катехоламини за постигане на по-високо САН, като метод за профилактика на мозъчния вазоспазъм и обективна оценка от инфузията на магнезиев сулфат при САХ и неговия ефект при втремозъчен съдов спазъм чрез ТКД и измерване на коефициента на Линдергаард	94
5.2.1. Приложение на катехоламини, за постигане на по-високо САН, като метод за профилактика на мозъчния вазоспазъм.....	94
5.2.2. Магнезиев сулфат при САХ и неговия ефект при втремозъчен съдов спазъм	95
5.2.3. Хипомагнезиемия при субарахноиден кръвоизлив	97
5.3. Оптимална серумна концентрация на магнезий за неврозащита.....	98
5.4. Предоперативно насищане на пациенти с антиагреганти.....	99
VI. ИЗВОДИ	101
VII. НАУЧНИ ПРИНОСИ	102
VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	103
IX. БИБЛИОГРАФИЯ.....	104
X. ПРИЛОЖЕНИЕ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ НА ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР САХ И ПРИЛОЖЕНА АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ, ОЦЕНЕНИ ПОСРЕДСТВОМ ТКД. ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	119
10.1. Клиничен случай номер 1	119
10.2. Клиничен случай номер 2	122
10.3. Клиничен случай номер 3	124
10.4. Терапевтично поведение на антиагрегантна терапия при остър САХ- предложение за алгоритъм. Роля на ТКД	127

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЯМР	– ядрено-магнитен резонанс
КТ	– компютърна томография
GCS	– Глазгоу кома скала
GOS	– Glasgow Outcome Scale
H&H	– Hunt&Hess
НУЕs	– еквивалентни години пълноценно здраве
ICA	– вътрешна каротидна артерия
WFNS	– World Federation of Neurosurgical Societies Scale
DCI	- Delayed Cerebral Ischemia
aСAХ	– субарахноиден кръвоизлив от руптура на аневризма
ТКД/ТCD	– транскраниален доплер
BCA	– вътрешна сънна артерия
BCA*	– вътрешна сънна артерия над кавернозния сегмент
ДСА	– дигитална субтракционна ангиография
ЗСА	– задна съединителна артерия
КТ	– компютърна томография
МА	– мозъчни аневризми
МДКТА	– мултидетекторна 3-D компютъртомографска ангиография
ПМА	– предна мозъчна артерия
ПСА	– предна съединителна артерия
САК	– субарахноиден кръвоизлив
САХ	– субарахноидна хеморагия
aСAХ	– аневризмалена субарахноидна хеморагия
СМА	– средна мозъчна артерия
СМРД	– синдром на менингоррадикулерно дразнене
ССАХ	– спонтанна субарахноидна хеморагия
ЦНС	– централна нервна система
ЧМН	– черепномозъчни нерви
ЦВН	– централно венозно налягане
САН	– средно артериално налягане

ВСБ	– водно солеви баланс
NYHA	– New York Heart Association
ОБН	– остра бъбречна недостатъчност
ХБН	– хронична бъбречна недостатъчност
ОЧН	– остра чернодробна недостатъчност
ОДН	– остра дихателна недостатъчност

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Субарахноидалната хеморагия поради руптура на мозъчна аневризма (аСАХ) е тежко състояние с високо ниво на смъртност (до 30-40%) и критичен период за развитие на мозъчен вазоспазъм в рамките на от 4 до 21 дни от началото на кръвоизлива. Въпреки съвременните методи за диагностика и лечение част от пациентите са с предоперативни, интраоперативни и постоперативни неврологични усложнения (1-4).

Лечението на мозъчните аневризми е предизвикателство пред напредналите неврохирургични и интервенционални инвазивни методи, както и пред специалистите по анестезиология и интензивно лечение. Честотата на САХ в България е приблизително около 8-11 на 100 000 пациенти годишно.

Терапията при пациенти със САХ изисква дълбоки познания за патофизиологията на процеса и налага използването на нови технологии, като транскраниална доплерова ехография за оценка нивото на мозъчносъдов спазъм, който се развива поради разпадни продукти (хемосидерин) на хемоглобина в главния мозък. От особена важност е управлението на лекарствената терапия при тези пациенти в интензивните клиники и отделения в страната.

САХ възниква най-често вследствие на руптура на мозъчна аневризма, когато кръвта се освобождава в субарахноидалното пространство, заобикалящо главния и гръбначния мозък. Симптомите на САХ включват: силно главоболие, гадене, повръщане, болка във врата, нухална ригидност и фотофобия. Първоначалният кръвоизлив е фатален при 20-30% от пациентите. Усложненията на САХ могат да са: повторно кървене, хидроцефалия, късна мозъчна исхемия (DCI), свързана с церебрален вазоспазъм и гърчове.

Вероятността от повторно кървене се увеличава чрез мерки, които бързо понижават вътречерепното налягане. Рискът от развитие на хидроцефалия е свързан с обема на кръвта в субарахноидалното пространство и вентрикуларната система. Церебралният вазоспазъм се развива при 30-70% от пациентите, а до 30% от засегнатите пациенти умират или търпят трайно неврологично увреждане. Гърчове се наблюдават при 5-15% от пациентите със САХ. Рентгенологичните изследвания – КТ, ЯМР, ангиография, са основните средства за диагностициране на САХ.

Хирургията или ендоваскуларното емболизиране са дефинитивното лечение за предотвратяване на повторно кървене. Хидроцефалията може да бъде третирана само

хирургично, най-често чрез поставяне на дренаж. Според някои автори мерки, доказани като ефективни за лечение на късната мозъчна исхемия, са чрез разширяване на обема и индукция на хипертонията – САН до 100-110 mm Hg (5). Блокерът на калциевите канали нимодипин, одобрен за лечение на артериален мозъчен спазъм при САХ, остава като медикамент с доказано положителен ефект. Интравенозният никардипин се изследва за същата индикация. Тези медикаменти могат значително да подобрят клиничния резултат, като ограничат неврологичния дефицит. За предотвратяване на гърчове обикновено се назначава профилактична антиепилептична терапия с фенитоин натрий. Усложненията на САХ при повторно кървене, хидроцефалия, забавена церебрална исхемия и гърчове се овладяват чрез хирургична и реанимационна терапия (6-7).

Предвестник на субарахноидална хеморагия (САХ) може да е остро настъпило много силно главоболие. С подобно главоболие са свързани около 1-2% от прегледите в спешните отделения. При приблизително 1-4% от тези пациенти се констатира САХ. Подобен кръвоизлив е животозастрашаващо състояние. Прецизната ранна диагноза е от изключително значение за пациента, тъй като подобен кръвоизлив може да се прояви с широк спектър от клинични симптоми, изразяващи се от изолирано главоболие до тежък неврологичен дефицит и кома. За съжаление макар съвременната образна диагностика да предоставя добри възможности за прецизно диагностициране и да е широко разпространена почти 1/4 от случаите на САХ се пропуска или диагностицират със закъснение. Причина за най-голям относителен дял (73%) от пропуснатите случаи е непровеждането на образно изследване. Това води до констатацията субарахноидалния кръвоизлив, че макар и да е сравнително рядко състояние, САХ е с висок риск за живота на пациентите (8).

Научната общност насочва своите усилия към различни интердисциплинарни направления – социална епидемиология и ефективна профилактика на САХ, усъвършенствана ранна диагностика с разнообразни клинични, лабораторни и апаратни методи, своевременна и адекватна медикаментозна и хирургична терапия, проследяване и поддържане в ремисия на придружаващите заболявания, проследяване и рехабилитация на болните с различен неврологичен дефицит с цел подобряване на индивидуалното качество и удължаване на продължителността на живота в условията на ефективна ресоциализация на болните.

Модерни и методи на изследване на болните със САХ все по-всеобхватно навлизат през последните години в клиничната практика. Необходимо е обаче да продължи провеждането на нови комплексни проучвания върху съществените

характеристики на САХ, тъй като постигнатите несъмнено положителни резултати в процеса на навременно диагностициране не винаги оправдават очакванията и следва да се верифицира и потвърди всяка използвана методика за диагностично уточняване. Тук спадат и специфичните въпроси за ролята на динамичното проследяване на болните със САХ посредством електрофизиологични методи при уточняването на диагнозата и прогнозата на болните. В случая се има предвид приложението при леглото на болния в отделение за анестезиологични и интензивни грижи на ехографската доплерова сонография при диагностицирането и терапевтичното поведение при пациенти със САХ.

Системният проблемно-ориентиран анализ на достъпната ни литература демонстрира редица недостатъчно изяснени аспекти в това отношение, което ни дава основание за провеждане на нашето проучване с цел по-нататъшното оптимизиране на диагностичното, прогностично и терапевтично поведение при болните с това заболяване. Както вече изтъкнахме САХ е на трето място в структурата на мозъчния инсулт и представлява около 10% от всички форми на остър мозъчносъдов инцидент с честота от 6 до 16 случая на 100 000 души от населението годишно. Най-често се развива при лица на възраст от 30 до 60 години, а смъртността до 28 дни от момента на появата е около 30%. (източник от интернет:1).

Фактът, че засегнатите са лица в трудоспособна възраст прави САХ социалнозначимо заболяване, тъй като въпреки ниската честота на разпространение, тъй като води до съществени неврологични усложнения при засегнатите лица, особено в нашата страна. Висока инвалидизация и тежки неврологични усложнения са причина за загуба на производителност не само за засегнатите пациенти, но и за лицата полагащи грижи за тях, ето защо търсенето на съвременни диагностични методи, които могат да прецизират ранното диагностично уточняване и да способстват за своевременната терапевтична намеса, предотвратяваща тежки усложнения е от изключителна важност. Именно тези причини предизвикаха нашия интерес и желанието ни чрез настоящото изследване да сме от практическа полза за реалната практика особено в обстановка на спешност, характерна на реанимационните отделения и клиници.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. СПОНТАННА СУБАРАХНОИДАЛНА ХЕМОРАГИЯ

2.1.1. Етиология, честота и епидемиология

Спонтанната субарахноидна хеморагия представлява екстравазация на кръв в субарахноидното пространство, разположено между вътрешната мозъчна обвивка и средната мозъчна обвивка (арахноидея). В 80% от случаите САХ се дължи на руптура на мозъчна аневризма (10-11). Останалите по-редки причини включват: мозъчни артериовенозни малформации, дурални фистули, мозъчни тумори, венозна тромбоза, употреба на антикоагуланти и други лекарствени средства, например Prozac. При част от случаите (до 15%) причината за спонтанната субарахноидна хеморагия остава неизвестна. Неаневризмалната спонтанна субарахноидна хеморагия е с по-добра прогноза. Аневризмалната субарахноидна хеморагия се асоциира с висок морбидитет и mortalитет (11-12). Приблизително 50% от пациентите загиват или остават тежко инвалидизирани след субарахноиден кръвоизлив, а други 23-35% загиват в резултат на повторни кръвоизливи (14). Повторните хеморагии са съществена заплаха от страна на руптуриралата аневризма, ако последната бъде оставена без да се третира хирургично или ендоваскуларно. Рецидивите по правило са свързани с по-висока инвалидност и смъртност (15).

Аневризмалната субарахноидна хеморагия в общата популация засяга 8-11 на 100 000 за година (16). За България данните посочват честота до 16 на 100 000. Честотата на аневризмалната субарахноидна хеморагия се повишава с нарастване на възрастта, със среден пик на изява към 55 години (16). Рискът от аневризмална субарахноидна хеморагия при жените е 1,6 пъти по-висок от този при мъжете (17). С развитието и усъвършенстването на по-съвременните неинвазивни методи за диагностика – магнитнорезонансна и мултидетекторна компютър-томографска ангиография, случайно откритите (неруптурирали) мозъчни аневризми се диагностицират все по-често. Nakagawa et al. (1994) съобщават за радиографска серия пациенти, в която инцидентно откритите мозъчни аневризми са 6.5% (18). Честотата на мозъчните аневризми в аутопсионните серии е между 0.4-10% (19).

Епидемиологичните данни от известните серии сочат значително по-голямо разпространение на аневризмите в популацията, в сравнение с честотата на

аневризъмалната субарахноидна хеморагия. Това дава основание на Wiebers et al. (2003) да предположат, че по-голяма част от аневризмите не руптурират (20-21). Все още обаче липсва метод, който да оцени каква би била естествената еволюция на мозъчните аневризми и да дефинира предвестниците за аневризъмална руптура.

2.1.2. Клиничен ход, диагноза и изход след аневризъмална субарахноидна хеморагия (аСАХ)

Внезапното тежко и постоянно главоболие е обикновено първият симптом на аСАХ, последвано от симптоми като повръщане, вратна ригидност, огнищна неврологична симптоматика и загуба на съзнание. Степента на фатален изход след аСАХ достига 50-60%: 10% от пациентите, засегнати от аСАХ, загиват преди хоспитализиране, а 25-30% – през първите 24 часа (22-23).

За оценка на неврологичното състояние при постъпване в лечебно заведение се прилага най-често скалата по Хънт и Хес (1968), представена в таблица 1 (24):

Таблица 1. Скала по Хънт и Хес

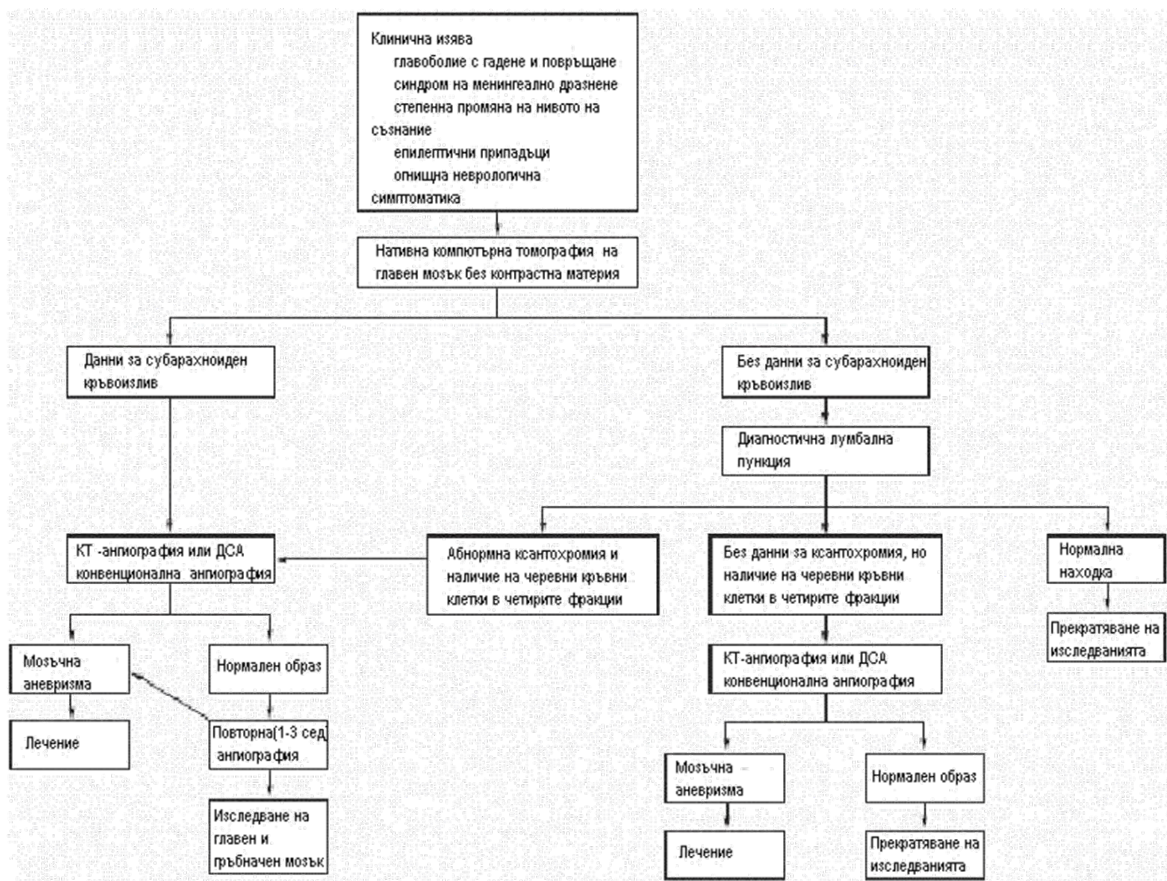
Стадий	Описание
1-ви стадий	Болен в съзнание, асимптомни или с леко изразено главоболие и слабо изразена вратна ригидност
2-ри стадий	Болен в съзнание с умерено или тежко главоболие, изразена вратна ригидност и синдром на менингоградикуларно дразне (СМРД), без неврологичен дефицит, с изключение на пареза на черепномозъчен нерв (III ЧМН)
3-ти стадий	Сомнолентен, СМРД, лек неврологичен дефицит
4-ти стадий	Ступор, умерен до тежък неврологичен дефицит (хемипареза), децеребрационна ригидност и вегетативни нарушения
5-и стадий	дълбока кома, децеребрационна ригидност, морибуден пациент

Диагнозата на аневризъмалната субарахноидна хеморагия се потвърждава обикновено чрез компютър-томографско изследване на главен мозък и в някои случаи се налага извършване на 3D-ангиография за верифициране на кръвоизлива.

Неконтрастната компютърна томография (КТ) доказва спонтанната САХ до 90%, ако изследването се извърши през първите 24 часа от инцидента (25). В следващите дни чувствителността на КТ за диагностициране на САХ спада – на 80% след петия ден от инцидента и на 50% след първата седмица. КТ е с особено значение и за диагностициране на съпътстващи аневризъмалната руптура – интрацеребрална и интравентрикуларна хеморагия, хидроцефалия, мозъчна исхемия и реблидинг (26). При липса на данни за САХ от нативното КТ изследване трябва да се проведе

диагностична лумбална пункция. Диагностичният алгоритъм при съмнение за аневризмална субарахноидна хеморагия е представен на фигура 1 (27).

Фигура 1. Диагностичен алгоритъм при аневризмална субарахноидна хеморагия (модификация по Suarez J, Tarr R, Selman W)



Степента и видът на кръвоизлива след аневризмално кървене по компютъртомографски данни се оценява със скалата на Fisher (1980), представена на таблица 2 (28).

Таблица 2. Скала на Фишер

Степен	Описание
1	Без данни за кръвни колекции
2	Дифузни или локални колекции с дебелина на слоя под 1 мм
3	Локализирани колекции с дебелина на слоя над 1 мм
4	Интрацеребрален или интравентрикулен кръвоизлив със или без дифузна субарахноидна хеморагия (САХ)

От всички фактори, свързани с изхода при пациентите след прекарана ССАХ, най-съществени са: тежестта на (неврологичното) състояние при постъпването, възрастта и

количеството на субарахноидните коагулуми от компютър-томографското изследване, заедно с последиците от кръвоизлива. Между 4-17% от пациентите със аневризмална САХ имат клинично изявени интрапаренхимни кръвоизливи (29). Наличието на интрацеребрални кръвоизливи след аневризмална руптура, повлиява негативно клиничния ход и изход (30). По литературни данни морталитета при такова съчетание достига 36-58% (31-32).

Повторното кървене (реблийдинг) е едно от най-фаталните и инвалидизиращи усложнения след аневризмална САХ. Морталитетът при реблийдинг достига 70-80%, като пикът е през първите 48 часа (33-34). Нетретираните руптурирали мозъчни аневризми имат висок риск от реблийдинг след началната хеморагия, който се оценява на 4% през първите 24 часа и по 1.5% за всяко денонощие след това до 14-ия ден . По този начин рискът от реблийдинг достига до около 27% за първите две седмици от началния субарахноиден кръвоизлив . До края на първите 6 месеца около 50% от случаите със САХ след руптури на мозъчни аневризми имат рецидивни хеморагии. Средната годишна вероятност за кървене е 3% (35).

При хоспитализиране след аСАХ 40-79% от пациентите развиват поне едно от следните допълнителни усложнения: миокардна исхемия, белодробни, метаболитни и диселектролитни усложнения (36).

Тези съпътстващи клинични усложнения са причина за 23% от смъртните случаи след аСАХ. Приблизително една трета от пациентите, преживели аСАХ, остават инвалидизирани в различна степен , въпреки че функционалното състояние на пациентите се подобрява между 4-тия и 18-ия месец, като само малка част от пациентите след аСАХ остават без значима промяна в качеството на живот (37).

Трите най-разпространени скали за оценка на изхода след прекаран аСАХ са Glasgow Outcome Scale (GOS) (1975) , World Federation of Neurosurgical Societies Scale (WFNS) (1988) и Rankin Outcome Scale (1957), представени в таблици 3, 4 и 5 (38, 39, 40). През последните години се предлага и по-подробна класификация, изградена въз основа на съществуващите до момента класификационни системи, към които са добавени фактори, повлияващи изхода при хирургично и ендоваскуларно лечение (41-42). Тази петстепенна класификация включва по една точка за всеки от следните фактори: Н&Н IV-V, FS (Fisher score) 3-4, големина на аневризмата над 10 мм, възраст над 50 години и гигантска аневризма (> 25 мм) или аневризма в задна циркулация.

Таблица 3. Glasgow Outcome Scale

Степен	Описание
GOS 5	Добро възстановяване (GR – good recovery)
GOS 4	Умерена инвалидност (MD – moderately disabled) – може да живее самостоятелно и да се грижи за себе си, но не може да се върне на работа или в училище
GOS 3	Тежка инвалидност (SD – severely disabled) – способен е да изпълнява команди, но не може да живее самостоятелно; нужда се от придружител
GOS 2	Вегетативен статус (VS – vegetative state)
GOS 1	Починали (D – death)

Таблица 4. World Federation of Neurosurgical Societies Scale (WFNS)

Степен	Описание по GCS	Двигателен дефицит
0	15	не
1	15	не
2	13-14	не
3	13-14	да
4	7-12	да
5	3-6	със или без двигателен дефицит

Таблица 5. Rankin Outcome Scale for estimating prognosis

Степен	Описание
1	Способен да извършва рутинни ежедневни грижи
2	Лека инвалидност – неспособен да извършва някои рутинни ежедневни дейности
3	Умерена инвалидност – има нужда от помощ за повечето рутинни ежедневни дейности, може да ходи самостоятелно
4	Тежка инвалидност – прикован към легло, има нужда от постоянни грижи

2.2. МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ

Аневризмата представлява фокална дилатация на артериален съд (от гръцки *aneurýnein* – която се разширява). Съществуват различни класификации на мозъчните аневризми на базата на тяхната геометрична характеристика, локализация, брой, патофизиология и други. Интракраниалните аневризми се класифицират чрез фенотипните им особености в сакциформени – сакуларни, фузиформени и дисекиращи. По-голяма част от мозъчните аневризми са сакциформените – торбовидни фокални дилатации, разположени предимно в областта на артериални бифуркации. Това от своя страна води до локално формиране на слабо място на артериалната съдова стена, предразполагащо към нарастване и руптурата на вече формираната аневризма – най-честата причина за нетравматичен субарахноиден кръвоизлив.

Въпреки че субарахноидният кръвоизлив в резултат на руптурирала аневризма е най-честата презентация на интракраниална хеморагия, кръвоизливът може да не се ограничава само от субарахноидното пространство, а да се разпространи в околния мозъчен паренхим, вентрикулната система и базалните цистерни (43). Неруптуриралите мозъчни аневризми обикновено са асимптомни – клинично глухи, но могат и да причиняват симптоми, като например парализа на черепномозъчните нерви или компресия върху различни мозъчни структури с клинична фокална неврологична изява.

2.2.1. Епидемиология и рискови фактори

Епидемиологията на мозъчните аневризми до известна степен се различава от тази на аневризмалната САХ, тъй като повечето от аневризмите не руптурират, а акумулативният годишен риск за руптура на аневризма е по-малък от 0,05% за някои видове аневризми (44). Заболяемостта от мозъчни аневризми варира значително в зависимост от дизайна на проучването, изследваната кохорта, както и от аневризмалните характеристики. Съчетавайки аутопсионни данни и тези от образни изследвания разпространението на мозъчните аневризми се оценява на около 2% (0,2-9%) при възрастни индивиди без налични допълнителни рискови фактори (45).

В обстоен литературен обзор е установено, че честотата на мозъчните аневризми е по-висока при пациенти с автозомно-доминантно поликистозно бъбречно заболяване (относителен риск [RR] – 4.4), фамилна предразположеност (RR – 4.0) или системна атеросклероза (RR – 2.3). Честотата на вътречерепните аневризми е приблизително 12% при пациенти с поликистозна бъбречна болест, 7% при пациенти с фибромускулна дисплазия и 5% при пациенти със синдромни заболявания на съединителната тъкан (по-специално Ehlers-Danlos тип IV, Марфан) (46). При някои системни възпалителни заболявания на съединителната тъкан (напр. артериит на Takayasu, системен лупус еритематодес, гигантоклетъчен артериит) могат да се наблюдават разнообразни промени в артериалната стена, предразполагащи към образуване на аневризми (47). Оказва се, че женският пол и бременност увеличават риска от образуване на аневризми, но не влияе на риска за руптура (48). Счита се, че тютюнопушенето, освен че повишава риска за руптура на аневризма, е и рисков фактор за образуването на такава (49).

2.2.2. Фамилна предиспозиция

Фамилните вътречерепни аневризми, които не са асоциирани с никое от известните наследствени заболявания на съединителната тъкан, представляват приблизително 10% (7-20%) от САХ. В сравнение с общата популация роднините по първа линия на пациенти с руптурирали мозъчни аневризми имат от три до седем пъти по-висок риск за САХ на базата на аневризма. В различни проучвания се докладва, че фамилните мозъчни аневризми по-често са множествени и руптурират при относително по-малък размер и средно пет години по-рано в сравнение със спорадичните мозъчни аневризми (50). Аневризмите на средната мозъчна артерия са с по-голяма честота, а тези на предната мозъчна и задната комуникантна артерия са с по-малка честота сред фамилните мозъчни аневризми в сравнение със спорадичните такива (51). Честотата на руптура при неруптуриралите мозъчни аневризми в кохортата на проучването *Familial Intracranial Aneurysm* (1,2% годишно) е приблизително 17 пъти по-висока от честотата на руптура при пациенти с неруптурирала мозъчна аневризма в *Международното проучване за изследване на неруптурирали аневризми* (0,069% годишно) със съответстващо разпределение според размера и локализацията (52). Формирането на една аневризма е динамичен процес и de novo аневризми могат да се образуват дори и след негативен скрининг на мозъчните съдове. При индивиди с фамилна анамнеза за САХ поради аневризма е препоръчително дългосрочно проследяване.

2.3. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АНЕВРИЗМАЛНА САХ (АСАХ)

При всички пациенти с данни за аСАХ спешната помощ цели да възстанови адекватна дихателна и сърдечно-съдова дейност. След първоначалното стабилизиране, пациентите биват настанявани в реанимационни звена, където лечението е насочено към предотвратяване на повторно кървене, повлияване на мозъчния вазоспазъм и повлияване на другите общосоматични и неврологични усложнения (таблица 6).

Таблица 6. Препоръки за поведение след аневризмална САХ въз основа на общоприетите практики (по Suarez J et al., 2006) (53)

Поведение	Препоръки
Дихателни пътища и сърдечно-съдова система	Мониториране в интензивен сектор (реанимация)
Обкръжаваща среда	Осигуряване на постелен режим с ограничаване на светлинните и слуховите дразнителни;
Обезболяване	Морфин сулфат (2-4 мг венозно на всеки 2-4 часа) или Кодеин (30-60 мг мускулно на всеки 4 часа);
Профилактика на гастроинтестинални усложнения	Ранитидин (150 мг перорално 2 пъти дневно или 50 мг венозно на 12 часа) или Ланзопразол 30 мг перорално;
Профилактика на дълбока венозна тромбоза	Плътни-еластични чорапи, осигуряване на пневматична компресия, след изолиране на аневризмата въвеждане нискомолекулен хепарин (3 пъти по 5 000 UI) Поддържане на систолно налягане между 90-140 mm Hg преди изолиране на аневризмата, след изолирането – умерена хипертония < 200 mm Hg
Ниво на кръвна захар	Между 5-6.3 mmol/l
Телесна температура	Под 37.2°(при нужда ацетаминофен перорално на 6 ч.)
Калциев антагонист	Нимодипин (60 мг перорално на 4 часа за 21 дни или венозно 2-8 мл/час според RR)
Антифибринолитици	Аминокапронова киселина (5 гр венозно за първите 24-48 часа);
Хидратация (флуиди)	Поддържане на еуволемия (ЦВН – 5-8 mm Hg)
Хранене	При съхранен гълтателен рефлекс храненето е перорално, при нужда е през сонда или парентерално. Във възможно кратък интервал – първите 72 часа след кръвоизлива. Външен вентрикулен дренаж или лумбален дрен; осигуряване на своевременно изолиране; поддържане на хиперволемия или индуцирана хипертензия с норепинефрин или допамин, ендоваскуларно лечение (транслуминална ангиопластика или директно въвеждане на вазодилататори);
Епилептични припадъци	Лоразепам (0.1 мг/кг – 2мг/мин), последван от Фенитоин 20 мг/кг, венозно, до 50 мг/мин; максимална доза до 30 мг/кг
Хипонатриемия	При синдром на секреция на АДХ течностите се ограничават, а при сол-губещ синдром се въвеждат флуиди 0.9% физиологичен разтвор или хипертонични разтвори на натриев хлорид

Продължение на табл. 6	
Поведение	Препоръки
Миокардни увреди и исхемия	Метопролол 12.5-100 мг перорално два пъти дневно; антиаритмични при нужда
Белодробен оток	Кислородна маска или механична вентилация при нужда, мониториране на белодробно-капилярното налягане и вентрикуларната функция
Рехабилитация	Физикална, ситуационна и социална терапия
Нервнопсихологична оценка	Общо и доминантно специфични тестове, когнитивна рехабилитация
Депресия	Антидепресанти и психотерапия; НСПВС, трициклични антидепресанти или инхибитори на серотониновия реъртейк

Използвани съкращения: ЦВН – централно венозно налягане; АДХ – антидиуретичен хормон; НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства.

2.3.1. Общо терапевтично поведение след аСАХ

Системното артериално налягане трябва да се поддържа в нормални стойности, като при нужда се прилагат антихипертензивни медикаменти. След изолирането на аневризмата от мозъчното кръвообращение се препоръчва поддържане на контролирана хипертония, но няма единно становище за диапазона на артериалното налягане. Обезболяването е съществен елемент при повлияване на общомозъчните прояви на главоболие. При неуспех от приложението на неопиоидни аналгетици се използват силни наркотични медикаменти. Хипергликемията и хипертермията са фактори, които се асоциират с по-неблагоприятен изход и трябва да бъдат своевременно коригирани. Ранната профилактика срещу дълбока венозна тромбоза е от съществено значение (плътнореластични чорапи, пневматична компресия). След изолиране на аневризмата се въвежда нискомолекулен хепарин подкожно. Приложението на калциеви антагонисти намалява риска от исхемични усложнения – препоръчва се нимодипин (54-56).

2.3.2. Приложение на фибринолитици и антиагреганти при пациенти с аСАХ

Продължителното приложение на антифибринолитични медикаменти намалява риска от повторно кървене, но се свързва с увеличен риск от мозъчна исхемия и системни тромбемболични усложнения (57). Поради това днес антифибринолитичните медикаменти се използват по-рядко, а за да се редуцира рискът от нов кръвоизлив се

предпочита своевременното изолиране чрез емболизация на руптуриралата мозъчна аневризма.

Научни публикации се свързват с тежки повторни кръвоизливи след приемането на антикоагуланти. Кървенето, асоциирано с антикоагуланти при пациенти с аСАХ, може да бъде от гастроинтестиналния тракт (ГИТ), хемоптоез или хематурия. Реблийдинг от мозъчна аневризма при пациенти с аСАХ, употребяващи антикоагуланти, се свързва с много висока смъртност до 65% (58).

В някои случаи поради анатомични причини на мозъчната аневризма се налага емболизиране със стент, което поставя предизвикателството пред лекуващия екип от предоперативното насищане на пациентите с антиагреганти (ацетилсалицилова киселина и празугрел). От друга страна, в литературата има публикации свързани с намален риск от късна мозъчна исхемия при употребата на антиагреганти средства след САХ (59).

В настоящия дисертационен труд ще предложим терапевтичен алгоритъм при пациенти със САХ за, които се налага употребата на антиагреганти за нуждите на ендоваскуларното им третиране. Клиничните случаи ще бъдат разгледани в отделна глава на настоящия труд, като бъдат отчетени настъпилите усложнения и ползи.

2.4. ТРАНСКРАНИАЛНА ДОПЛЕРОВА ЕХОГРАФИЯ (ТКД)

2.4.1. Дефиниция и въвеждане на ТКД в медицинската практика

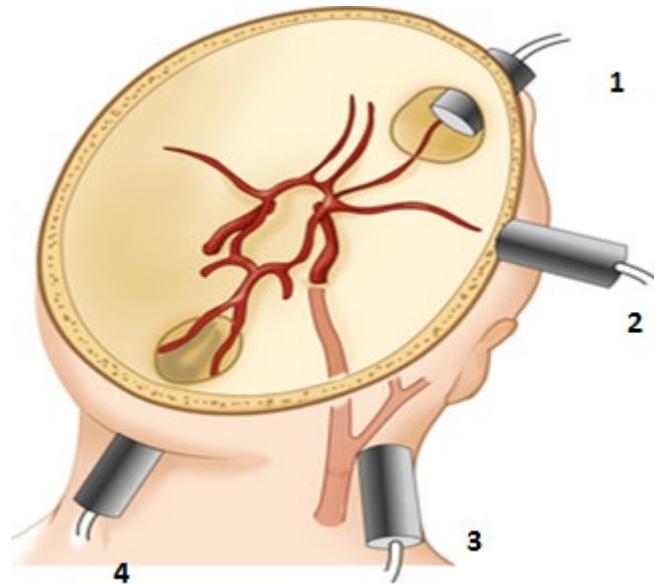
Транскраниалният доплер е иновативен, гъвкав и достъпен метод за наблюдение до леглото на пациента на статичния и динамичния мозъчен поток и ефекта от проведеното лечение. Въведен от Rune Aaslid през 1982 г. той става незаменим в клиничната практика (60). Основната пречка за ултразвуковото проникване в черепа е костта. До 10% е неуспешното измерване на мозъчната перфузия през ипсилатералната страна на вътрешната каротидна артерия и средната мозъчна артерия.

В нашето проучване при близо 8% от пациентите не беше възможно събирането на актуални данни, поради технически затруднения. Тези пациенти не са обхванати в настоящия дисертационен труд.

Ниските честоти – 1-2 MHz, намаляват затихването на ултразвуковата вълна, причинена от костите. Транскраниалният доплер също предоставя предимството на акустични прозорци, представляващи специфични точки на черепа, където костта е достатъчно тънка, за да позволи на ултразвук да проникне. Има четири акустични

прозореца: *трансорбитален (1), транстемпорален (2), ретромандибуларен (3), субокипитален (4)* (фиг. 2)

Фиг. 2. Достъп за визуализация при транскраниален доплер (източник от интернет: 2)



Субокипиталният достъп се използва предимно в неврологията при изследване на кръвотока на артерии, представляващи задната част от Вилизиевия кръг.

Идентификацията на всеки интракраниален съд се основава на следните елементи:

- а) скорост и посока;
- б) дълбочина на улавяне на сигнала;
- в) възможност за проследяване на съда по цялата му дължина;
- г) пространствена връзка с други съдове;
- д) отговор на хомолатерална и контралатерална каротидна компресия.

Основните области на клинично приложение на транскраниалния доплер са: ***оценка на вазоспазм, откриване на стеноза на вътречерепните артерии, оценка на цереброваскуларната авторегулация, неинвазивна оценка на вътречерепното налягане, оценка на мозъчната смърт.***

Средната скорост на потока е право пропорционална на кръвотока и обратно пропорционална на сечението на съда. По този начин всяко обстоятелство, което води до промяна на един от тези фактори, може да повлияе на средната скорост. Основното патологично състояние, влияещо върху скоростта на потока, е вазоспазмът. Вазоспазмът е често усложнение на субарахноидалния кръвоизлив, той не рядко остава клинично тих и факторите, които го правят симптомни, са до голяма степен неизвестни.

Критериите за диагностициране на стеноза > 50% на интракраниален съд с транскраниален доплер включват:

- а) сегментарно ускорение на скоростта на потока;
- б) спад на скоростта под стенотичния сегмент;
- в) асиметрия;
- г) ограничени смущения в потока (турбуленция и музикален шум).

Транскраниалният доплер ни позволява да оценим статичният компонент на авторегулация чрез наблюдение на промените в скоростта на потока, причинени от фармакологично индуцирани епизоди на хипер- и хипотония.

Динамичният компонент на авторегулацията може да бъде измерен с помощта на метод, разработен от Aaslid, известен като „тест на маншета“. Много ефективно и безопасно устройство за измерване на мозъчната авторегулация е тестът за преходен хиперемичен отговор. Този тест се основава на компенсаторната вазодилатация на артериолите, която настъпва след кратко притискане на общата каротидна артерия (61).

Въз основа на клинично наблюдение за изчисляване на мозъчното перфузионно налягане Csonyka предлага следната формула (62):

$$CPP = MAP \times FVd/FVm + 14, \text{ където:}$$

CPP – cerebral perfusion pressure – церебрално перфузионно налягане

MAP – mean arterial pressure – средно артериално налягане

FVm – mean flow velocity – средна скорост на кръвотока

FVd – diastolic flow index – индекс на диастолния кръвоток.

2.4.2. Коефициент на Линдегаард

Праговите скорости, над които възниква вазоспазъм, са добре дефинирани по отношение на средната мозъчна артерия, докато за другите съдове няма консенсус. Независимо от това увеличаването на скоростта само по себе си не е достатъчно, за да се стигне до поставяне на диагнозата вазоспазъм. Състоянието на хиперемия също се проявява с увеличаване на скоростта на кръвотока. Поради това е въведен индексът на Линдегаард, който се определя от съотношението между средната скорост на потока в средната мозъчна артерия и средната скорост на потока в ипсилатерлната вътрешна каротидна артерия, измерено чрез транскраниален доплер (източник). Основната полза от това изследване, в контекста на увеличените скорости на средните церебрални артерии (middle cerebral artery – MCA) след субарахноиден кръвоизлив, е да се потвърди наличието на вазоспазъм.

Измерванията на скоростта на потока в определени сегменти на базалните церебрални артерии могат да се получат през череп на възрастен с помощта на 2 MHz импулсен доплеров ултразвук. Lindegaard KF et al., 1988 г., сравняват скоростта на потока в базалните церебрални артерии с данните, получени от 56 церебрални ангиографии, при 51 пациенти от ден 1 до ден 21 след САХ. Диаметърът на проксималния сегмент на средната церебрална (МСА), предната церебрална (АСА) и задната мозъчна артерия (РСА) са измерени от предно-задни проекции, произведени в една ангиографска лаборатория. При пациентите, изследвани на ден 1-2, средният диаметър на МСА е 2,8 mm с диапазон 2,3-3,4 mm. Средната скорост на потока е 56 cm/s, диапазон 36-88 cm/s (в нормални граници). Наблюдавана е ясна обратна връзка между диаметъра на МСА и скоростта на потока на МСА. Единадесет от 13-те МСА с диаметър 1,5 mm или по-малко показват скорост на потока над 140 cm/s. Според изследователите това изглежда полезна граница за диагностициране с този метод на изразен МСА спазъм (50% намаляване на диаметъра). Допълнителни данни за тежестта на МСА спазма са получени от съотношението, изчислено чрез разделяне на скоростта на потока на МСА на скоростта на потока в ипсилатералната екстракраниална вътрешна каротидна артерия (ICA), тъй като спазмът вероятно не включва съдовете на шията. Това съотношение е от 1,1 до 2,3 (средно 1,7 на ден 1-2), но се повишава до над 10 при болните с най-значително стесняване на лумена на МСА. Скоростта на потока в РСА е обратно пропорционална на диаметъра на съда. Lindegaard KF et al. са на мнение, че оценката на спазма на АСА изисква разглеждане на комбинираните резултати от двете хемисфери, тъй като двете проксимални АСА обикновено анастомозират през предната комуникираща артерия и поради това независимо от наличието на спазъм или аномалия в развитието на АСА, по-голямата АСА показва по-висока скорост на потока при 17 от 22-ма пациенти с ясна асиметрия на кръга на Willis (63).

Индекс на Линдегаард над 3 в присъствието на повишена средна скорост на потока на МСА подкрепя диагнозата вазоспазъм, като съотношение над 6 се класифицира като тежко. Съотношение по-малко от 3 може да показва наличието на алтернативна етиология за увеличените скорости на потока измерени, включително: церебрална хиперемия; хипертония; хиперволемия. Високите скорости в МСА (> 120 cm/s) може да се дължат на хиперемия или вазоспазъм. Индексът на Линдегаард помага да се разграничат тези състояния:

- < 3 – хиперемия;
- >3 – вазоспазъм;
- от 3 до 6 – леки;
- > 6 – тежки.

Индексът на Линдегаард (съотношение на средна церебрална артерия към екстракраниална ICA) от > 3 и > 6 е показателен съответно за лек до умерен и тежък вазоспазъм и разграничава вазоспазма от хиперперфузия. Повишаване на CBFV с $> 50\%$ за 24 часа също е предсказващо за вазоспазъм (64).

За определяне на коефициента на Линдегаард (средната разлика в налягането между ипсилатералната вътрешна каротидна и средна мозъчна артерия) се прилагат транстемпорален и ретромандибуларен достъп. В нашето проучване са използвани предимно транстемпорален и ретромандибуларен достъп.

Индексът на Линдегаард, измерен с помощта на ТКД при пациенти със САХ, е метод за оценка на мозъчносъдовия вазоспазъм в редица проучвания. Paredes et al. например правят проспективно проучване на болни с краниопластика, извършена в болница за период от 5 години. Преди и в рамките на 72 часа след краниопластиката са записани Скалата на инсульта на Националния институт по здравеопазване и индексът на Бартел. Предоперативно и 72 часа след операцията са проведени перфузионна компютърна томография (PCT) и транскраниална доплерова сонография (TCDS). За PCT са избрани региони, кръвоснабдявани от предната церебрална артерия, средната церебрална артерия (MCA), задната церебрална артерия и базалните ганглии, както и средните стойности за полукълбото. Сонографията е извършена в седнало и легнало положение за средната церебрална артерия и вътрешната каротидна артерия. В проучването са включени 54 пациенти, като от тях 23-ма (42,6%) са с обективно подобрене. Изследвани са скоростите на кръвотока, индексът на пулсация, индексът на съпротивление и коефициентът на Линдегаард (LR), както и стойност на вариация за коефициента на Линдегаард ($\Delta LR = LR$ седнало – LR легнало). Резултатите им показват, че средният церебрален кръвен поток на поразената страна се увеличава от 101,86 на 117,17 mL/100 g/min ($p = 0,064$), а на здравата страна – от 128,14 до 145,73 mL/100 g/min ($p = 0,028$). По отношение на транскраниалната доплерова сонография, ΔLR е по-висока от поразената страна преди операцията при тези пациенти, които показват подобрене (1,295 спрямо -0,714; $p = 0,002$). Краниопластиката е довела до клинично подобрене при 40% от пациентите, с увеличаване на следоперативния церебрален кръвоток. По-големите вариации в коефициентът на Линдегаард, когато пациентът е преместен от седнало в легнало положение, могат да предскажат клиничното подобрене (65). С други думи доплеровата сонография с изчисляване на коефициента на Линдегаард спомага за добрата оценка на състоянието на пациентите с поражения на мозъчния кръвоток.

2.4.3. Бъдеще на изобразителните техники за диагностичното уточняване при САХ

Транскраниалният доплер (ТCD) е метод до леглото на пациента за бърза оценка на наличието на вазоспазъм или стеноза на церебралните артерии. Ръчно извършвания ТCD изисква обаче обучен ехографист, който може да не е наличен във всички здравни заведения. Това дава преимущество на новоразработваните роботизирани системи ТCD, чиято цел е да ускори и подобри измерванията на кръвния поток с ТCD чрез полуавтономно придобиване.

Фиг. 3. Lucid Robotic Transcranial Doppler Ultrasound (LUCID) TCD (източник от интернет: 3)



Роботизираната ултразвукова технология позволява на клиницистите да наблюдават неинвазивно характеристиките на мозъчния кръвен поток на пациента и да предоставят критична информация, за да помогнат при диагностицирането на неврологични заболявания като инсулт. Може да се използва по цялата верига за лечение на инсулт от първоначалната оценка до наблюдението на възстановяването след интервенция (източник от интернет: 4).

Проведено проучване с цел оценка на безопасността и осъществимостта на системата Lucid Robotic Transcranial Doppler Ultrasound (LUCID) TCD за откриване на вазоспазъм показва интересни данни, които могат да определят бъдеще на тези технологии в диагностиката на САХ. Измерени са пиковите скорости на вътрешните церебрални артерии (МСА) и скорост, по-голяма от 120 cm/s, се счита за показателна за вазоспазъм. За да се определи осъществимостта, максималните скорости на МСА от LUCID TCD са сравнени с компютърна томографска ангиография и стойността на Cohen's Kappa е изчислена, за да се прецени съответствието между двата метода на изследване. Безопасността е оценена чрез количествено определяне на броя усложненията с

централните венозни линии (CVL) или външните вентрикуларни дренажи (EVD), дължащи се на устройството LUCID. Проучването е извършено при 9 пациенти (средна възраст = 66 години) със субарахноидни кръвоизливи или аневризми, които са подложени на общо 21 LUCID TCDs за оценка на MCA за вазоспазъм. Автономното движение на ултразвуковите трансдюсери LUCID TCD не измества или засяга CVLs/EVDs. Освен това, LUCID придобитите максимални скорости на MCA и ангиографията умерено съвпадат със стойността на Cohen's Kappa от 0,61 ($p = 0,005$). Изследването демонстрира, че LUCID TCD като модалност за изследване на вазоспазъм на MCA е жизнеспособна опция, тъй като максималните скорости на LUCID на MCA и ангиографията са умерено съвпадащи. Освен това LUCID TCD е безопасен за клинична употреба, тъй като представлява минимален риск за CVL или EVD на пациента (66).

Тенденциите в развитието на образните техники е към роботизираните транскраниални доплерови системи, чиято безопасност и ефикасност все още обаче подлежи на изследване и уточняване. Изследване на Clare K, et al., 2022, дава данни за използването на подобни устройства (система NovaGuide) за определяне на церебрален вазоспазъм при остър САХ. Въпреки че това проучване не е без ограничения, тъй като размерът на извадката в него е малък, безопасността на системата е оценена при 7 пациенти и спомага за откриването на вазоспазъм на MCA при 4-има. Ниският брой пациенти при оценка на безопасността обаче, е частично компенсиран от общо 27 извършени индивидуални сканирания. Авторите изтъкват необходимостта от бъдеща допълнителна работа, за да се обоснове твърдението им за безопасност на устройството NovaGuide, както и ефикасността от използването на максимум $CBF_v \geq 120 \text{ cm/s}$ като диагностичен праг за вазоспазъм на MCA. Бъдещите проучвания ще се съсредоточат върху включването на допълнителни пациенти, оценката на връзката между ICP и индекса на пулсатилност (PI) и безопасността и ефикасността на това устройство при пациенти, лекувани с краниотомия и изрязване за контрол на аневризмална САХ (67).

Роботизираната система LUCID (одобрена от FDA и CE) е комбинация от транскраниалната доплерова ултразвукова система Lucid M1, невровакуларно ултразвуково устройство „всичко в едно“, предназначено за неинвазивно измерване и показване на информация за мозъчния кръвен поток, снабдено с медицински роботизирани слушалки, които автоматично настройват ориентацията и позицията за събиране на данни за кръвния поток под ръководството на медицински специалист. Той интегрира ултразвук, роботика и машинно обучение. Doppler има няколко съществуващи одобрени невроприложения, които могат да се използва и които са приложими към подобна

роботизирана технология: тромботична оклузия; вазоспазъм; стеноза; исхемия; оток; аневризма; откриване на емболи; мозъчна смърт и др. През април 2018 г. на конгреса на ESNCH са изнесени данни, показващи, че няма статистическа разлика между ултразвуковите данни за кръвния поток, събрани с нова роботизирана система, или данните, събрани ръчно от обучен ехографист, използващ традиционната ултразвукова платформа. Абсолютната стойност на събраните данни, както и качествената оценка не представят разлики.

Насоките за ранно лечение на остър исхемичен инсулт от 2018 г. на Американската сърдечна асоциация/Американската асоциация за инсулт отбелязват, че откриването на оклузия на големи съдове чрез неинвазивно интракраниално съдово изобразяване значително подобрява способността за вземане на подходящи клинични решения (източник от интернет: 5).

Тези данни за бъдещото развитие на технологиите за транскраниална доплерова ултрасонография подчертават значимостта и ролята на ехографската доплерова сонография за диагностиката, терапията и поведението при редица състояния, засягащи мозъчния кръвоток, и в частност при пациенти със субарахноиден кръвоизлив поради руптура на аневризма.

2.5. КЛИНИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ НА аСАХ

Въпреки че реблйдингът е едно от най-фаталните усложнения, вазоспазмът е водеща причина за смърт и инвалидност при пациентите с аСАХ. Ангиографският вазоспазъм се среща между 70-90% през първите 14 дни след аСАХ (68). Исхемичен неврологичен дефицит като клинична изява на вазоспазма се наблюдава само при половината от пациентите с ангиографски вазоспазъм (69). Вазоспазмът се приема като причина за неврологично влошаване след изключването на други възможни нарушения като интракраниални хематоми, хидроцефалия и метаболитни нарушения. За мониториране на вазоспазма се използва ежедневна транскраниална доплеро-сонография. Като характеристика на вазоспазъм се приема средна скорост на кръвния ток над 120 см/сек в основен мозъчен клон (средна мозъчна артерия и вътрешна сънна артерия от една и съща страна), което може да се оцени чрез коефициента на Линдегаард (70). При доказан симптоматен вазоспазъм пациентът се третира с хиперволемия и индуцирана хипертония. Болните, които не се повлияват от приложената хипертензивна терапия, подлежат на ендоваскуларна транслуминална ангиопластика или локално инсуфлиране на вазодилатор. Както вече отбелязахме,

ТКД е лесно достъпен метод за определяне на мозъчния вазоспазм при аСАХ до леглото на пациента. Въвеждането на ТКД в реанимационните клиники и отделения дава възможност за оптимизиране на лечението при тези пациенти.

Към момента в България все още няма достатъчно данни от научната литература за ползите от въвеждането на ТКД при пациенти с остър аСАХ. Затова настоящият труд би бил от полза и за пациентите, и реаниматорите в нашата страна.

2.5.1. Профилактика на вазоспазма, роля на катехоламините

За превенция на вазоспазма от съществено значение са поддържането на нормоволемия, нормотермия и нормална оксигенация. За измерване на вътремозъчния вазоспазм в интензивно отделение най-често се използва транскраниалната доплерова ехография. Показания, контрастиращи с вече наличен мозъчен вазоспазм, налагат корекция на терапията според общото състояние на конкретния пациент, така че да се постигне баланс между корекцията на симптомите от всички съпътстващи заболявания. Например добавянето на трипъл „Х“ терапия при пациенти със сърдечно-съдова недостатъчност, нарушение във водно-електролитния баланс, наличие на белодробен застои или ARDS, може по-скоро да се окаже твърде рисково за преживяемостта на пациента. При всеки пациент следва да се подхожда индивидуално, като се съобрази назначената му терапията с всички налични отклонения в здравословното му състояние, а не фокусът да бъде само върху лечението на вътремозъчния вазоспазм.

Катехоламините често се прилагат при такива пациенти, с цел да се постигне високо средно артериално налягане при относителна нормоволемия. Това е и основното направление в съвременните схващания за превенция от мозъчен вазоспазм. Допамин-индуцираната хипертония е свързана с увеличаване на мозъчната перфузия при пациенти след САХ. Въпреки това промените в мозъчния кръвоток, свързани с допамин-индуцирана хипертония, може да не зависят изцяло от промените в системното кръвно налягане. През последните десетина години приложението на катехоламини за профилактика на мозъчния вазоспазм при пациенти с аСАХ се налага глобално (71). В България има сравнително малко публикации в научната литература по тази тема, затова въпросът за предимствата от приложението на катехоламини е интерес да бъде по-подробно разгледан.

Нимодипин

Пероралният нимодипин е най-проученият калциев антагонист за превенция на вазоспазм след САХ. Неговата употреба е доказано, че намалява настъпването на

исхемични неврологични усложнения и води до цялостно подобряване на прогнозата през първите 3 месеца след аневризмален САХ (72). Калциевите антагонисти обаче трябва да се използват предпазливо, за да се избегне техният нежелан хипотензивен ефект.

Тромболиза

Има доказателства, че премахването на субарахноиден тромб, постигнато чрез вътривентрикулно инжектиране на тъканен плазминоген активатор (tPa), може драматично да намали риска от вазоспазъм. Това е приложимо след клипсиране или емболизиране на аневризмата.

Тромболитичната терапия се асоциира с теоретичен риск от интракраниална хеморагия, въпреки че предварителните проучвания са обнадеждаващи. Все пак е необходимо провеждането на насочени проучвания, за да се потвърди безопасността и ефикасността на този подход. Интравентрикулните антиоксиданти и противовъзпалителни агенти също могат да бъдат успешно прилагани (73).

Интравентрикулен дренаж

Някои автори смятат, че ранното поставяне на вентрикулен дрен може да понижи риска от вазоспазъм и усложненията от него (74). Тази интервенция се осъществява след емболизирането или клипсирането на аневризмата.

Приложение на статини

Терапията със статини се предлага в контекста на предотвратяване на вазоспазъма и избягване на церебрална исхемия. Статините могат да подобрят вазомоторната активност чрез холестерол-независими механизми. Употребата на статини при САХ е противоречива. Няколко малки проучвания показват обнадеждаващи резултати. Според някои автори, терапията със статини намалява вазоспазъма и церебралната исхемия, докато Вергоувен смята, че няма полза от тях (75). Докато не се докаже, че има категорична полза от тях, рутинната им употреба не се препоръчва.

„Triple H” терапия

Лечението на симптоматичния вазоспазъм традиционно включва индуцирането на *хипертония, хиперволемия и хемодилуция*. Тази терапия трябва да се прилага само при пациенти с третирани чрез хирургично клипсиране или ендоваскуларно емболизиране аневризми, за да се намали риска от повторно кървене.

Ефикасността на тази терапия е дискуссионна. Контролни проучвания не показват положителен ефект на нейните компоненти върху повишаване на кръвотока в

участъците със спазъм в мозъка (76). Поради това смело може да оставим ролята на терапията „Triple H” в миналото.

Приложение на други лекарствени средства за профилактика на вазоспазъм

Агресивната хипертензивна терапия с инотропни средства и вазопресори (допамин, добутамин, норадреналин) може да се започне в случаите, в които е оправдана. Целта е постигане на САН 95-100 mm Hg. Това остава и един от медикаментозните прийоми в интензивните отделения за профилактика и превенция на мозъчния вазоспазъм. Кортикостероидите може да са от полза, но това лечение остава с противоречив ефект (77). Хемодилуцията или хемотрансфузията се използват за поддържане на хематокрит между 30 и 35%, с цел да се поддържа вискозитета на кръвта и кислородната доставка (78).

Централното венозно налягане трябва да се поддържа между 10 и 12 mm Hg. Белодробното капилярно налягане (БКН) трябва да бъде между 14 и 20 mm Hg (79).

Папаверин, магнезий и експериментални агенти

Интраартериалното приложение на папаверин води до подобряване на резултатите, но са нужни повече проучвания, преди да се препоръча рутинната му употреба. Полезните ефекти на папавериновата инфузия са краткотрайни (80).

Магнезият е невропротективен агент, действащ като N-метил D-аспартат (NMDA) рецепторен антагонист и блокер на калциевите канали. Той се използва за понижаване на церебралните исхемични усложнения при болни със САХ. Магнезиевите нива трябва да се мониторираат внимателно. Рандомизирани проучвания в интензивни отделения показват по-малко исхемични усложнения след САХ, след приложение на високи дози магнезий в първите 10 дни след кървенето (81). Предполагаемият механизъм е понижаване на нивото на вазоспазъма. Употребата на магнезий при САХ остава дискуссионно.

В последно време се обсъждат и други фармакологични агенти като например метилпреднизолон. Той не намалява вазоспазъма, но подобрява функционалните резултати. Тирилазад, който е неглюкокортикоиден 21-аминостероид, не показва голяма ефективност. Интраартериалният колфорзин е в етап на проучване дали подобрява прогнозата на вазоспазъма (82).

Превенция на епилептичната симптоматика

Профилактичната употреба на антиконвулсанти не предотвратява припадъците след САХ, но използването на антиконвулсанти при пациенти с анамнестични данни за пристъпи и припадъци, е наложително.

- Фенитоин е медикамент на избор, който достига бързи терапевтични концентрации и не причинява промяна в нивото на съзнание.
- Фенобарбитал предизвиква седативен ефект, който може да попречи на неврологичната оценка и се използва по-рядко от фенитоина.
- Дългодействащите антиконвулсанти не се препоръчват при тези пациенти поради опасност от потискане на съзнанието и носят риск от кръвоизлив, инфаркт и образуване на аневризма на средна мозъчна артерия (83).

Остър белодробен едем

Острият белодробен едем и хипоксията са често срещани усложнения при тежък САХ. Белодробният едем при САХ се смята, че е с невrogenен произход и не е свързан с „Triple H” терапията. Все пак последната се смята, че води до повишен риск от белодробен оток поради претоварване с течности (84).

Индуцираната от САХ хипоксемия се смята, че е невrogenна по произход, защото е непропорционално малка в сравнение с предизвиканата от сърдечна недостатъчност или претоварване с водно-електролитни разтвори (85).

Лечението на острия белодробен оток при САХ може да включва меки диуретици, добутамин и приложението на РЕЕР при ИБВ (86).

Сърдечна дисфункция

Сърдечната дисфункция е характерна при САХ, особено през първите 48 часа, но обикновено е доброкачествена и отзвучава. Периоперативната терапия за превенция на вторична церебрална исхемия (хиперволемиа, хипертония), може да обостри миокардната исхемия. Обратно, терапията при миокардна исхемия с нитрати, може да повиши ВЧН, да понижи мозъчното перфузионно налягане и да обостри мозъчната исхемия (87).

Хипонатриемия

Хипонатриемията при САХ се наблюдава при 10 до 34% от случаите (88). Причината за нея са повишените нива на атриалния натриуретични пептид и синдрома на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон.

Приложението на изотонични разтвори може да предотврати понижаването на обема, но не и на хипонатриемията. Употребата на леко хипертонични разтвори на

натриев хлорид (1.5%) обикновено е ефикасна. Важно е пациентите със САХ да не се ограничават от доставка на течности (89).

Употребата на антифибринолитици като епсилон-аминокапронова киселина за предотвратяване на реблйдинга е също противоречиво. Тези агенти компетитивно потискат активацията на плазминогена и се смята, че намаляват риска от повторно кървене. В други проучвания обаче се отчита техният вреден ефект върху вазоспазъма и ролята им за повишаване на риска от хидроцефалия (90-91).

При хоспитализиране след аСАХ 40-79% от пациентите развиват поне едно от следните усложнения: миокардна исхемия, белодробни, метаболитни и диселектролитни усложнения. Тези съпътстващи клинични усложнения са причина за 23% от смъртните случаи след САХ. Този процент е съпоставим с процента на смъртните случаи в резултат от неврологични усложнения на САХ (92).

Най-честото диселектролитно нарушение е хипонатриемията, която се развива между втория и десетия ден след САХ. Тя може да утежни епилептичната активност, мозъчния оток и да задълбочи увреденото ниво на съзнание при пациенти със САХ. Хипонатриемията може да се причини от неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (повишен интраваскуларен обем) или да е следствие от развитие на синдром на церебрална загуба на сол (нисък интраваскуларен обем) (93). При първото състояние лечението включва ограничаване на течностите и вливанията, докато при второто се налага значителна хидратация предимно с хипертонични разтвори. Като общо правило пациентите след аневризмална САХ трябва да се поддържат в еуволемия.

Хиповолемията крие риск от развитие на мозъчна исхемия, която влошава изхода. Миокардната исхемия (елевация на ST-сегмента, промени в Т-вълната на електрокардиограмата) и ритъмните нарушения (тахи- и брадикардии) се свързват с високите катехоламинови нива, съпровождащи САХ (94). Повишеното ниво на катехоламини и миокардни увреди при САХ се свързват с повишена симпатикова активност на централно ниво – хипоталамус. Хипоталамичните лезии, наблюдавани при аСАХ, са комбинация между исхемии и хеморагии (95-96).

Останалите съпътстващи аСАХ клинични усложнения и състояния, описвани в литературата включват: артериална хипертония, хипергликемия, респираторен дистрес, белодробна тромбоемболия, дълбока венозна тромбоза и гастроинтестинално кървене (97).

2.5.2. Неврологични усложнения след аСАХ

Неврологичните усложнения след аСАХ са чести и включват: симптоматичен вазоспазъм (46%), хидроцефалия (20%) и повторен кръвоизлив – реблийдинг (7%).

Хидроцефалията след аСАХ е описана за първи път от Bagley (1928) (98). Това усложнение е вече добре познато в неврохирургичната практика. Vale et al. (1997) разделят хидроцефалията на остра (0-3 ден), подостра (4-13 ден) и хронична (> 14-ия ден) (99). Хидроцефалията след аневризмална САХ се дължи най-вече на нарушената резорбция на ликвор. Лечението на хидроцефалията е хирургично и изисква временен външен вентрикулен дренаж или поставяне на постоянен шънт, отвеждащ ликвора към коремната кухина (вентрикуло-перитонеален шънт) или към сърцето (вентрикуло-атриален шънт).

Епилептични припадъци могат да се наблюдават при една трета от пациентите, преживели аневризмална САХ (100). Въпреки че ефективността от профилактичното приложение на антиконвулсанти при болни след ССАХ не е тествана (липсват рандомизирани проучвания), приложението на антиконвулсанти през първата седмица от кръвоизлива се препоръчва. Причината за това е потенциалната опасност от развитие на генерализиран епилептичен припадък, който може да предизвика повторно кървене. Коматозните пациенти е добре да бъдат мониторираны на електроенцефалограма, тъй като честотата на неконвулсивните припадъци може да достигне до 20% (101).

Както бе отбелязано по-горе, **реблийдингът** е едно от най-фаталните и инвалидизиращи усложнения след аневризмална САХ. Морталитетът при реблийдинг достига 70-80%, като пикът е през първите 48 часа. Ако аневризмата не бъде изключена от артериалната циркулация през първите 2 седмици след инициалната САХ, степента на реблийдинг достига 20-30%.

2.5.3. Аневризмална САХ, усложнена с интрапаренхимен кръвоизлив

В кооперативното си проучване Locksley (1966) подчертава, че 90% от пациентите, починали до 72-рия час от аСАХ, са били с различна степен на интрапаренхимна колекция. Между 4-17% от пациентите с аневризмална САХ имат клинично изяви интрапаренхимни кръвоизливи (103).

Добре известен е фактът, че наличието на интрацеребрални кръвоизливи след аневризмална руптура повлиява негативно клиничния ход и изход. По литературни данни смъртността при такова съчетание достига 36-58% (103). Все още съществуват спорове по отношение на оптималното поведение при интрацеребрален кръвоизлив след аневризмална руптура. Tindall и Odom (1972) препоръчват спешна евакуация на хематома и облитерирание на аневризмата (104). Loughheed и Marshall (1973) препоръчват спешна евакуация на хематома при пациенти с повишено интракраниално налягане (105). Papp et al. (1987) съобщават, че при някои пациенти при 5-та степен по Hunt & Hess, ако бъде наблюдавано подобрене без хирургична интервенция или с минимална такава, следва да се предвиди отсрочена оперативна интервенция за изолиране на кървилата аневризма (106). Wheelock, et al. (1983) обследват ретроспективно пациенти, третирани единствено с евакуация на интрацеребрален хематом, без клипсиране на аневризмата при същата операция, и установяват 75% смъртност. Степента на морталитетът намалява до 29%, ако едновременно с евакуация на хематома се клипсира и кървилата аневризма (107).

В някои проучвания са набляга на факта, че интрапаренхимните кръвоизливи след аневризмална САХ са свързани по-скоро с тежкото клинично състояние и висока степен по Hunt & Hess при постъпването. В тези съобщения липсва статистически значима разлика в изхода при пациенти от една и съща степен по Hunt & Hess със или без интрапаренхимна колекция. Поради тази причина авторите препоръчват активно поведение за евакуация на кръвоизлива и облитерация на кървилата аневризма.

На база на достъпните наблюдения пациентите с аневризмална САХ, голям хематом и в тежко клинично състояние са с неблагоприятна прогноза. Някои автори обаче приемат, че ранната декомпресивна краниотомия с евакуация на хематома и клипсиране на аневризмата може да спаси част от пациентите в подобно критично състояние (108).

2.5.4. Интензивно лечение. Ранни и късни усложнения

Ранните и късните усложнения от субарахноиден кръвоизлив включват: мозъчносъдов спазъм, руптура на аневризма (при некървила такава) и хидроцефалия. Мозъчносъдов спазъм се наблюдава при около 50% от пациентите (обикновено между 3-4-тия и 14-ия (до 21) ден) и е основен фактор за смъртността и инвалидизацията на пациентите (109). Вазоспазмът се манифестира с исхемия и инфаркт на мозъка, зависи от броя, големината и разположението на засегнатите съдове. В лечението на съдовия спазъм, добър ефект има селективния калциев антагонист нимодипин. За оценка на

съдовия спазъм могат да се използват успешно: транскраниален доплер ехограф и измерване на мозъчнотъканната кислородна консумация.

Повишен кръвоток над 200 см/сек през мозъчните артерии дава данни за сериозен съдов спазъм. Съотношението на Линдегаард сравнява скоростта на кръвотока през ипсилатералните шийните каротидни артерии с това през средната мозъчна артерия. Съотношение по-голямо от 6 показва сериозен съдов спазъм. Мозъчносъдово налягане по-малко от 20 mm Hg също е индикатор за спазъм. При пациенти с наличен вазоспазъм и незадоволителен отговор от нимодипина се добавя и инфузия с катехоламини с цел повишаване на САН. Други методи за третиране на съдовия спазъм са: инфузия с папаверин, никардипин и магнезий (110-111).

САХ I или II степен по Фишер

При пациенти с първа или втора степен на САХ лечението в интензивното отделение се ограничава до поставяне диагноза и поддържаща терапия. Ранното разпознаване на сигналните главоболия е от огромна важност за намаляването на смъртността и заболяемостта. Използването на седация трябва да е предпазливо. Осигурява се венозен достъп и постоянен мониторинг на неврологичния статус.

САХ III, IV, V степен по Фишер

При тези пациенти има промени в неврологичния статус и реанимационните мероприятия са по-съществени. Осигурява се проходимост на дихателните пътища и се контролира състоянието на циркулацията. В допълнение, от изключителна важност е надеждното и задълбочено неврологично оценяване преди и след първоначалното лечение. То е важно и за оптимизиране на поведението и преценката за подходяща неврохирургична интервенция.

Интубация

Ендотрахеалната интубация на коматозни пациенти или такива с променено до напълно липсващо съзнание, ги защитава от аспирация на стомашно съдържимо, поради потискане на защитните рефлексни при САХ. Интубират се и пациентите, които показват симптоми на стволото вклиняване. Целта е хипервентилация и понижаване на ВЧН. Тиопентал и етомидат са най-добрите медикаменти за анестезия при ендотрахеалната интубация. Тиопенталът е с кратък ефект и има цитопротективен ефект върху мозъка. Той трябва да се използва само при болни с високо артериално налягане, защото има мощен хипотензивен ефект, което пък е водеща причина за

вторична мозъчна увреда (112-113). При хипотензивни и нормотензивни пациенти се препоръчва етоמידат (114).

За да се притъпи ефекта от покачването на ВЧН при ендотрахеалната интубация, се използва седация и невро-мускулна блокада. Интравенозният лидокаин е показан, тъй като понижава ВЧН.

Предпазни мерки

Трябва да се избягва прекалената и неадекватната хипервентилация. Цели се парциалното налягане на CO_2 да е между 30 и 35 mmHg, за да се понижи вътречерепното налягане (ВЧН). Прекомерната хипервентилация може да задълбочи вазоспазъма и исхемията.

Избягва се дълбоката седация, защото тя затруднява неврологичната оценка и дори според някои проучвания седацията сама по себе си води до повишение на ВЧН. (115). И все пак, прекалената превъзбуденост на болния, причинена от болка и дискомфорт, също повишава ВЧН и затова седацията е показана, но с повишено внимание.

Когато се подозира вклиняване на ствола се използват следните интервенции за понижаване на ВЧН:

Осмотични агенти, като манитол, който понижава ВЧН с 50% за 30 минути и има максимален ефект след 90 минути. Неговото действие продължава до 4 часа.

Бримкови диуретици, като фурантрил, също понижават ВЧН без да повишават серумния осмолалитет.

Интравенозната употреба на стероиди за контрол на мозъчния оток е спорна и противоречива, но нейното приложение се описва от редица автори (116).

Задължително се добавя кислород за всички пациенти с увреждане на ЦНС.

Консултации

Задължителна е спешна неврохирургична консултация за дефинитивно лечение на САХ.

Интервенционалната радиология може да е необходима, когато има голям съсирек, причиняващ мас-ефект и се налага бързата му евакуация.

При всички пациенти е наложително провеждането на спешна ангиография (117).

Мониторинг

Мониторинг на сърдечната дейност, оксиметрия, инвазивно и неинвазивно автоматично измерване на артериално налягане, end-tidal на CO_2 за интубирани болни, което помага на реаниматора да избегне прекалената или недостатъчната

хипервентиляция. Цели се парциалното налягане на въглеродния диоксид да е между 30 и 35 mm Hg (118-119).

Антихипертензивни агенти се използват при систолно налягане по-високо от 160 mm Hg и диастолно над 90 mm Hg при пациенти със САХ преди изолиране на аневризмата. Систолното налягане трябва да се поддържа между 90 и 140 mm Hg преди дефинитивното лечение на аневризмата, а след третирането ѝ може да се допусне хипертензия, но тя не бива да надвишава 200 mm Hg систолно налягане. Използват се медикаменти, които се титрират лесно (120).

Вазопресорите са индикирани за поддържане на АН над 120 mmHg систолно налягане, което цели избягване на увреда на ЦНС от исхемията, вследствие от реактивния вазоспазъм, характерен за САХ (121).

Съпътстваща терапия:

– Поддържане на телесната температура под 37.2° C; прилагане пер ос на ацетаминофен или охлаждащи средства при фебрилитет. С препоръка да се следи тъпанчева телесна температура.

– Използване на антиеметици при гадене и повръщане.

– Поставяне на главата с наклон от 30 градуса, с цел да се улесни вътречерепния венозен отток. Може да е необходимо поставянето на външен вентрикулен хирургичен дренаж.

– Поддържане на серумната глюкоза между 5-6.2 mmol/l чрез прилагането на инсулин фракционирано и в продължителна инфузия (122).

Течности и хидратация

– Нужно е да се поддържа еуволемия (централно венозно налягане 5-8 mm Hg). При наличен вече вазоспазъм се поддържа хиперволемия (централно венозно налягане 8-12 mm Hg) или вклинено пулмокапилярно налягане (ВПН) 12-16 mm Hg.

– Пациентите не бива да са хиперволемични поради опасност от развитие на хидроцефалия, а при болните с увредена бъбречна и сърдечна дейност може да се развие и белодробен едем.

– Пациентите със САХ могат да са с хипонатриемия, която налага коригиране и мониториране на електролитния баланс (123).

2.6. МАГНЕЗИЙ И ЦЕРЕБРАЛНА ИСХЕМИЯ: ВЪЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМИ

Магнезият е често прилагано лекарствено средство за лечение на остро настъпила исхемия поради неговата лесна употреба, ниска цена и благоприятен профил от страна на странични ефекти. В няколко модела на церебрална исхемия е доказан значителен невропротективен ефект на магнезия, с отчетено намаляване на инфаркта с 25-61% (124). Вероятните начини на действие включват инхибиране на пресинаптичното освобождаване на възбуждащата аминокиселина глутамат и блокада на постсинаптичния NMDA глутамат рецептор, които са зависими от напрежението на калциевите канали. Магнезият намалява производството на ендотелин и напълно отслабва вазоконстриктивния му ефект, вероятно чрез инхибиране на гладкомускулната контракция, медирана от калция. Този механизъм на действие на магнезия може да обясни и положителните му свойства при мозъчен вазоспазъм след САХ. Освен това магнезият увеличава сърдечния контрактилитет, което може да подобри мозъчната перфузия в дисавторегулираната мозъчна тъкан (125).

Острият исхемичен инсулт, който не се свързва с церебрален вазоспазъм (DCI) при САХ, се проявява предимно 4 дни след първоначалното кървене. Това позволява провеждането на лечение, преди да се развие исхемия. Забавеното лечение може да обясни защо магнезият е неефективен при исхемичен инсулт (126).

Друго съображение относно използването на магнезия за защита на исхемизираната мозъчна тъкан е, че след остро увреждане на мозъка регулирането на нивото на магнезия в цереброспиналната течност (CSF) се поддържа до голяма степен и ограничава мозъчната бионаличност на магнезиев сулфат. Настоящите дозови режими могат само да увеличат незначително концентрациите на магнезий в CSF при хора с увредена мозъчна тъкан, като това умерено увеличение се наблюдава в диапазона от 10-19% (127).

Отрицателният ефект на магнезия върху кръвното налягане може също да повлияе върху резултатите. В момента вазопресорите често се използват за предотвратяване на хипотония при пациенти със САХ, а DCI често се лекува с индуцирана хипертония с цел повишаване на церебралната перфузия. Понижаващият кръвното налягане ефект на магнезия обаче е ограничен и далеч по-малък от този на нимодипин (128).

Съществува връзка между дозата при приложението на магнезиев сулфат и хипокалциемията, но симптоматичната хипокалциемия е рядка и не води до повишен риск от лош краен резултат. Няма основание за рутинна добавка на калций при пациенти с хипокалциемия, когато се прилага лечение с магнезий. Разбира се, може да се обмисли добавяне на калций при отделни пациенти, за да се предотвратят изолирани клинични симптоми на хипокалциемия, като мускулна слабост или сърдечна аритмия (129).

2.6.1. Хипомагнезиемия при субарахноиден кръвоизлив

По-голямата част от пациентите със САХ развиват хипомагнезиемия в рамките на до три седмици след кръвоизлива. Ниските магнезиеви серумни нива често се наблюдават още при приемането на пациента и затова най-вероятно са причинени от вътреклетъчно изместване на магнезиевите йони. Вътреклетъчните нива на Mg^{2+} са доказано повишени при САХ. Въпреки това 90% от вътреклетъчния Mg^{2+} е комплексиран с АТФ и увеличаването на вътреклетъчния Mg^{2+} по време на исхемия също може да бъде резултат от освобождаването на Mg^{2+} от този комплекс. АТФ се свързва с Mg^{2+} с асоциирана константа 4, докато афинитетът на свързване с ADP е около 2 пъти по-малък. Цитозолната и митохондриалната концентрация на Mg^{2+} ще се увеличи в клетки с лошо енергийно състояние и по-малко АТФ. Увеличението на вътреклетъчния Mg^{2+} е дори по-малко, отколкото може да се очаква от използването на АТФ, вероятно поради изчерпване на Mg^{2+} чрез свързване с други клетъчни компоненти. Хипомагнезиемията, развила се по-късно в хода на САХ, също може да е причинена от загубата на бъбречна функция, тъй като много често се случва при критично болни пациенти (130).

Намалената наличност и последващото понижаване на извънклетъчния Mg^{2+} след САХ води до значително увеличаване на вътреклетъчния свободен Ca^{2+} в мускулните клетки на мозъчните съдове. Това може да доведе до церебрално микроваскуларно стесняване, последвано от провъзпалителен отговор, предизвиквайки увреждане на съдовата гладка мускулатура, увреждане на ендотелни и невронални клетки. Освен това хипомагнезиемията води до намалено освобождаване на ендотелен NO, което означава, че хипомагнезиемията може да индуцира вазоконстрикция. Всичко описано по-горе поражда концепцията за причинно-следствената връзка между намалената наличност на магнезий и развитието на свързан с вазоспазма DCI (131).

2.6.2. Лечение с магнезий при субарахноиден кръвоизлив

Магнезият има вазорелаксиращ ефект при предизвикан от оксигемоглобин вазоспазъм и подобрява церебралния вазоспазъм при експериментална САХ, въпреки че няма ефект на магнезиев сулфат върху ангиографския диаметър на големи мозъчни съдове при САХ. Липсват еднозначни данни, че инфузията на магнезий понижава скоростта на кръвния поток на средната церебрална артерия при пациенти с мозъчносъдов спазъм.

Магнезият индуцира дозозависима вазодилатация, намалява цереброваскуларния тонус, повишава CBF и защитава метаболизма. Въпреки това при проучване при хора инфузията на магнезиев сулфат при 6 пациенти не увеличава церебралния кръвен обем и церебралния кръвен поток в сравнение с нивата преди лечение или в сравнение с 6 контролни пациенти (132).

2.7. СПЕЦИФИЧНО ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ЗА ИЗОЛИРАНЕ НА МОЗЪЧНАТА АНЕВРИЗМА СЛЕД АСАХ

Микроневрохирургичното клипсиране и ендоваскуларното емболизиране са двете терапевтични опции за изолиране на кървяла мозъчна аневризма понастоящем.

2.7.1. Микрохирургично клипсиране на мозъчни аневризми

Въпреки че изходът при пациенти след аневризмална САХ не се различава съществено след ранна и отсрочена хирургия, всеобщото мнение е в полза на ранната хирургия. Основен довод за това е редуциране на реблийдинга след аСАХ (133). Новите методи на облитериране на аневризмите (ендоваскуларни процедури) могат да увеличат ефективността от ранното лечение. Ранното изолиране на руптурирала мозъчна аневризма осигурява възможността и за адекватна терапия чрез контролирана хипертензивна хиперволемична хемодилуция на съдовия спазъм, което редуцира риска от развитие на исхемични усложнения (134). Le Roux и Wallace (1995) съобщават, че ранното агресивно лечение на пациенти с добра степен по Н&Н се свързва с по-благоприятен изход (135). Резултатите от хирургичното лечение на пациенти с I, II и III степен по Н&Н, оперирани рано (до 3-тия ден) според Saiveland H. et al. (1992) и Solomon R. et al. (1991) са добри към отлични в някои от последните хирургични серии (136-137). Ross N. et al. (2002) приемат, че късната хирургия е по-добра алтернатива и носи по-нисък риск от мозъчен вазоспазъм и исхемия. Интермедиерният период между 4-тия и 10-ия ден след ССАХ се приема от някои автори като рисково време за хирургична намеса (138).

Dandy за първи път клипсира мозъчна аневризма през 1937 г. (139). В периода 1960-1970 г. с въвеждането на операционния микроскоп и подобрението на аневризмалните клипсове се развиват основните техники на аневризмално клипсиране.

Рискът от кръвоизлив при частично клипсиране и аневризмален остатък извън клипса по литературни данни е от порядъка на 0.5% до 1.9% за година (140).

2.7.2. Ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми

Ендоваскуларните процедури за лечение на мозъчните аневризми датират от средата на 70-те години на ХХ век (141). Първоначалната цел на това лечение произтича от необходимостта да се замени хирургичното лечение при пациенти с комплексни и трудни за микрохирургично клипсиране аневризми. Ендоваскуларната техника се осъществява под обща анестезия чрез трансфеморален подход, при който чрез система от катетри ретроградно на кръвния поток се достига до артериите, осигуряващи кръвоснабдяването на главния мозък: вътрешна сънна артерия и вертебрална артерия. По време на интервенцията се прилага рутинно хепарин с цел предотвратяване на тромбоемболичните усложнения.

2.7.2.1. Нови тенденции в ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми

Ендоваскуларната емболизация първоначално се е оказала неподходяща за аневризми с широки шийки (> 4 мм). За осигуряване емболизирането на аневризми с широки шийки се въвеждат два вида ремоделиращи техники. При първия вид се използва балон-катетър, като балонът се раздува пред шийката на аневризмата по време на въвеждане на всяка спирала в аневризмата (142). При втория вид, т.нар. стент-ремоделираща техника, стентът се поставя в хранещата артерия, обхващайки шийката на аневризмата и през стената на самия стент се въвеждат металните спирали. В сравнение с балон-ремоделиращата техника използването на стент за ремоделиране на хранещия аневризмата съд се оказва по-малко травматично и рискът от съдова дисекция е значително по-нисък (143). В допълнение има съобщения в полза на факта, че поставянето на стент променя кръвния поток във входната зона на аневризмата, предизвиквайки стаза. Поставянето само на стент също може да доведе до тромбозирание на аневризмата. Това е дава основание за разработване на интралуминални стентове, отклоняващи кръвния ток (flow diverter), които могат да се използват самостоятелно без необходимостта от метални спирали (144).

С оглед осигуряването на ефективно сформирание на тромб с последваща фиброза и ендотелизация от страната към лумена на хранещия съд се въвеждат спирали със специално покритие. Матрикс спиралите са платинени спирали на Guglielmi, покрити с биоабсорбируем полимерен материал – полигликолова-полимлечна киселина (145).

Усложненията по време на и след ендоваскуларна емболизация на руптурирали мозъчни аневризми варират според различните съобщения между 9.6-19.9%. Според Qureshi et al. (2000) най-честият тип усложнения са тромбоемболичните – 8.2% (146). По-често този тип усложнения са бързопреходни и по типа на транзиторните исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. Друго усложнение при катетеризацията и поставянето на метални спирали в аневризмата е перфорация на аневризмалния сак или съд с последващ субарахноиден и/или паренхимен кръвоизлив, което зависи най-вече от типа на техниката на емболизиране. Това усложнение по литературни данни варира от 2 до 4%. От останалите по-редки усложнения се наблюдават: артериална дисекация, хиперсензибилност към контрастната материя, миграция на спирали (147).

Началният опит от ендоваскуларните емболизационни процедури се свързва с висок морбидитет и морталитет. Основната причина за това е подборът на пациенти. Първите серии на емболизирани пациенти включват контингент болни, които не са подходящи за оперативно лечение, в увредено клинично състояние и с анатомична локализация на аневризмите, която е обвързана с висок хирургичен риск. Постепенно с разширяване на индикациите за прилагане на емболизационните процедури и подобрението на техниките за емболизация, резултатите започват да се очертават като добри по отношение на клиничния изход, като морбидитета и морталитета по литературни данни е съответно под 9.1% и 7.8% (148).

2.8. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

1. Въпреки общоизвестните терапевтични подходи (системна вазоконстрикция, Трипъл „Х“ терапия и др.), няма единно становище в научната литература по отношение на въпроса – Как да таргетираме терапията по отношение превенция на мозъчния

вазоспазъм и профилактика на късния неврологичен дефицит, при пациенти след аСАХ.

2. Въвеждането на ТКД и измерването на коефициент на Линдегаард, като съвременен, лесен и достъпен метод, изпълним до леглото на пациента. От особен научен и практически интерес е възможността за проследяване на мозъчния вазоспазъм и оптимизиране на терапевтично поведение при пациенти с аСАХ.

2. Приложението на катехоламини при пациенти с аСАХ, при таргетиране на мозъчната перфузия, чрез ТКД и коефициента на Линдегаард, вероятно снижава риска от настъпване на мозъчен вазоспазъм.

3. Терапията при пациенти с аСАХ с магнезий остава дискуссионна. Няма данни за проучване за оценка на ефектите от терапията с магнезий при пациенти с аСАХ в България. ТКД и коефициентът на Линдегаард обаче предоставят възможност за проучване на ефекта при терапията с Mg и възможностите за превенция на късния неврологичен дефицит и спазъма на мозъчните съдове.

4. Възможностите на антиагрегантната терапия при пациенти с аСАХ в България, също не са добре проучени. Вероятно, ТКД и коефициента на Линдегаард биха предоставили възможности за оценка на ефектите от антиагрегантите в условията на аСАХ, както и възможностите за превенция на мозъчния вазоспазъм и късния неврологичен дефицит.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се оцени ролята на транскраниалната доплерова ехография чрез измерването на коефициента на Линдергаард за разработването на диагностичен и терапевтичен алгоритъм при пациенти с остър аСАХ, поради руптура на мозъчна аневризма.

3.2. ЗАДАЧИ

1. Да се оцени ролята на катехоламиновата терапия при пациенти, емболизирани и лекувани в ОАИЛ на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София, по повод остър аСАХ посредством транскраниална доплерова ехография чрез измерване на коефициента на Линдегаард (*инсилатерално разликата от средната скорост между средна мозъчна артерия и вътрешната каротидна артерия*).

2. Да се оцени ролята на умерената хипермагнезиемия (плазмено ниво на магнезий над 1,5 ммол/л) по време на лечението, върху мозъчния вазоспазъм, чрез ТКД и измерване на коефициента на Линдегаард.

Да се оцени ефикасността, както на отделните компоненти (хипертония, хиперволемия и хемодилуция), така и като цяло на „Трипъл Н“ терапията при пациенти с аСАХ, чрез ТКД и измерване коефициента на Линдегаард.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1. МАТЕРИАЛ

В дисертационния труд са обхванати общо 80 пациенти от 132, лекувани в ОАИЛ на УМБАЛ “Св. Иван Рилски“ – София, за периода 2018-2022 г. 40 пациенти са емболизирани по повод аСАХ и 40 пациенти са с емболизирани аневризми без САХ (контролна група) с цел доказване на ТКД, като меродавен метод за проследяване на мозъчен вазоспазъм.

Проучването е одобрено от Етичната комисия към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София. Изследваните лица са запознати с целите на проучването и са включени в изследването, след като са дали информирано съгласие.

Критерии за включване на пациентите с аСАХ

1. Пациенти с остър аСАХ 1-ва, 2-ра и 3-та степен по Hunt and Hess
2. Възраст над 18 г.
3. Пациенти над 8 т. по GCS

Критерии за изключване на пациентите с аСАХ

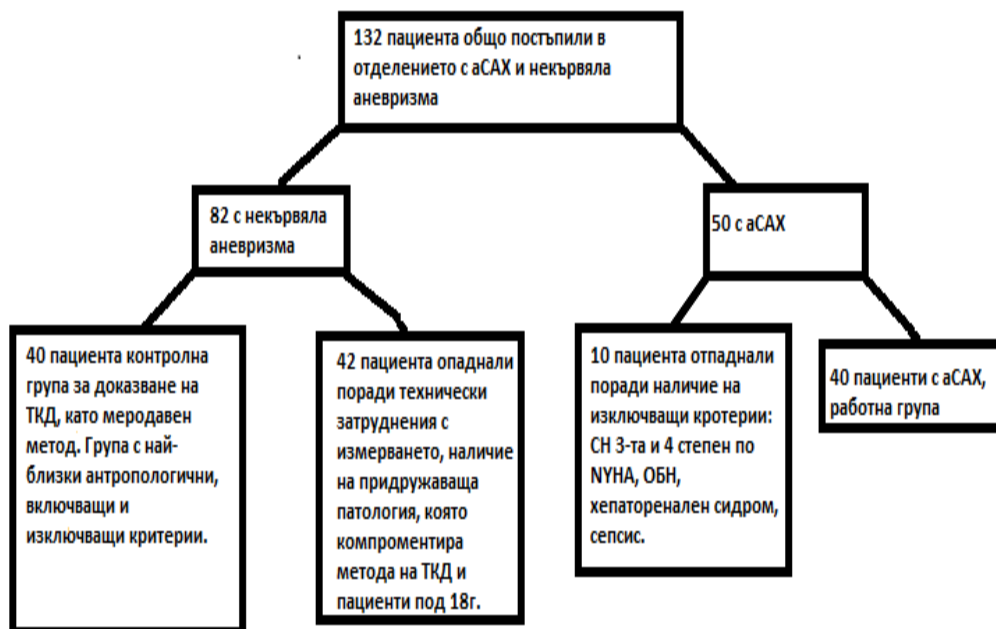
1. Данни за сърдечна недостатъчност II и повече степен по NYHA.
2. Бременни жени.
3. Пациенти под 18 г.
4. Пациенти с GCS под 6-7 т.
5. Пациенти с данни за остра дихателна недостатъчност (ОДН) при постъпването в ОАИЛ.
6. Пациенти с данни за остра или хронична бъбречна недостатъчност (ОБН или ХБН).
7. Пациенти с данни за остра чернодробна недостатъчност (ОЧН).
8. Пациенти със сепсис (септичен шок).
9. Технически затруднения при провеждането на ТКД

От проследената група пациенти с аСАХ, отпаднаха 10 поради технически затруднения при провеждането на ТКД и наличието на изключващи критерии, които биха компрометирали в една или друга степен данните от ТКД.

Параметри за контролната група пациенти: От общо 82-ма пациенти, поради наличието на технически затруднения за провеждане на ТКД, наличие на изключващи критерии схематично представени във “flow chart“ (таблица 7), останаха 40 пациенти,

които в най-близка степен отговаряха на групата с аСАХ по отношение на антропологични данни, включващи и изключващи параметри.

Таблица 7. (flow chart)



Дизайн на проучването: проспективно проучване за периода от 2018 г.-2022 г.

Пациенти с остър аСАХ: пациентите бяха изследвани посредством ТКД от ден 2-ри до ден 13-и с цел да се проследи критичния период за настъпване на мозъчен вазоспазъм. При пациентите постъпили в ОАИЛ след ден 2-ри от кървенето, проследяването с ТКД стартира от деня на хоспитализация до 13-и ден, деня на превеждане на пациента в отделение по неврохирургия или летален изход. Използвахме ехографски апарат с доплер (PHILIPS HD5) (фиг. 4) и посредством транскраниален трансдюсер (фиг. 5) последователно чрез транстемпорален прозорец измерихме средната скорост на кръвоток на средна мозъчна артерия при дълбочина на вълната от 4-8 см и честота 1,9 MHz. Посредством субмандибуларен прозорец при дълбочина на вълната 1-4 см и честота на вълната 1,9 MHz, беше измерена средната скорост на кръвотока в ипсилатералната вътрешна сънна артерия. По формулата за коефициент на Линдегаард (разликата между средната скорост на кръвотока на средната мозъчна артерия към ипсилатералната средна скорост на вътрешната сънна артерия), беше калкулиран индексът на Линдегаард за всеки пациент в конкретните дни от изследването.

Всекидневно мониторирахме САН, 24-часов ВСБ, лабораторен контрол на ПКК, ниво на магнезий в серума.



Фиг. 4. Ехографски апарат с доплер PHILIPS HD5



Фиг. 5. Транскраниален линеен трансдюсер

Пациенти без aСAХ (контролна група): пациентите в тази група бяха проследени с ТКД след 6-8-и час с еднократно измерване от ендоваскуларно емболизиране с цел да се докаже методът на ТКД, като точен и надежден и да се ориентира изследователския екип от една изходна точка на стойности без данни за мозъчен вазоспазъм. Хипотезата за включването на контролната група е да докаже липсата на вазоспазъм чрез ТКД при всички 40 пациенти в групата, за разлика от тази с aСAХ, където наблюдавахме случаи на умерено изразен мозъчен вазоспазъм до

стойности на Линдегаард от 4,40, 4,43, 4,55 до 6 в няколко последователни дни и при различни пациенти.

За целта на този дисертационен труд се формираха две групи пациенти с по 40 бр. Групата с аСАХ включва 40 пациенти (мъже – 19, жени – 21).

Възрастта на лекуваните пациенти е от 41 до 77 години (средно 59,6 г.).

– По American Stroke Association: 2 ст. (14 пациенти), 3 ст. (10 пациенти), 4 ст. (16 пациенти).

– По Fisher: 1 ст. (5 пациенти), 2 ст. (9 пациенти), 3 ст. (16 пациенти), 4 ст. (10 пациенти).

– По Glasgow Coma Score: 7 (1 пациент), 12 (1 пациент), 13 (3 пациенти), 14 (7 пациенти), 15 (28 пациенти).

– По Hunt and Hess: 1 ст. (13 пациенти), 2 ст. (21 пациенти), 3 ст. (6 пациенти), 4 ст. (0 пациенти).

– Контролната група с емболизирани аневризми без САХ – 40 пациенти.

○ Мъже – 13 пациенти, жени – 27 пациенти.

○ Възраст: от 21 до 71 години (средно 53,8 г.).

○ Без данни за сърдечна недостатъчност I-ва и по-голяма степен по NYHA, ОДН, ОБН, ХБН и ОЧН.

○ По ASA II (34 пациенти), по ASA III (6 пациенти).

4.2. МЕТОДИ

4.2.1. Клинични методи

1. **Инструментален метод:** транскраниална доплерова ехография (ТКД) (апарат PHILIPS HD5 одобрен и закупен по проект на МФ при МУ-София, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение 2017г. под ръководството на Проф. Д-р. Силви *ипсилатерално разликата от средната скорост между средна мозъчна артерия и ипсилатералната вътрешната каротидна артерия измерено в см/с*), посредством транскраниален трансдюсер с параметри на визуализация: дълбочина на вълната от 2 см до 7 см., честота 1,9 MHz. като метод за верификация на вътремозъчен съдов спазъм при пациенти с аСАХ.

2. **Инструментален метод:** мониториране на САН и осъществяване на инфузия на катехоламини, чрез неинвазивен апарат за АН Mindray BeneView T5 и инфузионна помпа за медикаменти Braun Perfusor Compact.

3. Лабораторен метод за изследване на магнезий в плазмата чрез тест: Alinity с Magnesium Reagent Kit, Abbott, метод: ензимен метод с Isocitrate dehydrogenase:

- апарат и производител: клинично-химичен анализатор Alinity с, Abbott
- биологичен материал: серум. Биологичният материал е взет чрез венепункция, при което са използвани серумни епруветки с гел (Serum SST Tube, Greiner Bio-One) и след центрофугиране е изследван серум.

- Low limit of detection: 0.05 mmol/L
- Low limit of Quantitation: 0.07 mmol/L
- линеен обхват на метода: 0.25 - 3.90 mmol/L
- референтни граници: приложени.

4. **Лабораторен и клиничен метод:** изследване на хематокрит от ПКК и стриктно водене на 24-часов ВСБ: ПКК е измерена в пълна кръв, получена след стандартна венепункция и изследвана до 2 часа от вземането на биологичния материал.

Използвани са K2EDTA епруветки, Greiner Bio-One.

Апарат: Alinity hq, Abbott при спазване на препоръките на производителя.

ВСБ: мануално калкулиране в ОАИЛ (положителния водно-електролитен баланс (БСБ от + 1000-2000 мл/24 ч, хематокрит под 0,35).

4.2.2. Статистически методи

Статистическите анализи са извършени с помощта на SPSS (версия 22, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Анализ на последователните измервания в отделни времеви точки на коефициента на Линдегаард. Данните са представени като средно \pm стандартно отклонение (SD) .

1. Сравнението на средните стойности по групи със средно артериално налягане и по групи с приложение на катехоламини са анализирани чрез използване на t-test за две независими извадки.

2. Асоциациите между последователните измервания във времето за средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард, както и между различните измервания на електролитния баланс и съотношението на Линдегаард са анализирани с помощта на коефициента на корелация r на Pearson. В допълнение е представена връзката между медианата на коефициента на Линдегаард и медианата на средното артериално налягане, както и между средната стойност на коефициента на Линдегаард и средната стойност за умерената хипермагнезиемия.

3. Като се използва коефициентът r на корелация на Pearson са анализирани връзките между средната стойност на коефициента на Линдегаард и средната стойност на степените по Фишер. Графично е създаден scatterplot за наблюдение на силата и посоката между променливите. Р-стойност под 0,05 се счита за статистически значима.

IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА

Първата група от 40 пациенти (изследвана група) са емболизирани поради аСАХ вследствие на руптура от мозъчна аневризма. Втората група (контролна) е от пациенти с емболизирани аневризми без САХ.

Проведено е изследване с транскраниална доплерова сонография и е изчислен коефициента на Линдегаард, за да се докаже или отхвърли наличието на мозъчен вазоспазъм при аСАХ.

Разпределението в двете групи (80 пациенти) според локализация на аневризмата показва: при 33 (41,25%) аневризмата е в предната част на Вилизиевия кръг; при 7 души (8,75%) е разположена в задната му част; при 29 пациенти (36,25%) е в областта на вътрешната каротидна артерия (ВКА) и 11 пациенти (13,75%) са в областта на средна мозъчна артерия (СМА). Разпределението на локализацията между изследваната и контролната група е представено на таблица 8.

Таблица 8. Разпределение на пациентите според локализацията на аневризмата по групи

Засегната област	Контролна група	Изследвана група с аСАХ
Предната част на Вилизиевия кръг	12	13
Задната част на Вилизиевия кръг	3	2
Вътрешна каротидна артерия	12	13
Средна мозъчна артерия	13	12

Извършената предоперативно оценка на пациентите е според класификацията на Американската асоциация на анестезиолозите (ASA). В контролна група емболизирани поради мозъчна аневризма, която не е кървяла (40 пациенти): 34 пациенти са оценени като II степен по ASA и 6-ма – III степен по ASA. От пациентите с аСАХ (40 пациенти) в остър период са 35 II Е и 5-ма са със степен III Е по ASA.

Постоперативната оценка на пациентите с аСАХ е направена според modified Ranking scale (mRS) (оценява увреждането при пациенти, които са претърпели САХ или исхемичен мозъчен инсулт. Резултат 0 означава липса на увреждане, 5 е увреждане, изискващо постоянна грижа, 6 е смърт), като 32 от пациентите са оценени като mRS = 0; при 6-ма mRS = 1; и при 2-ма mRS = 2.

Контролната група от 40 пациенти без САХ, изследвани чрез еходоплерова сонография, показва коефициент на Линдегаард средно от 1,39 (фиг. 6, табл. 8) в сравнение с групата от 40 пациента с аСАХ, чиято средна стойност от 1,74 (фиг. 6, табл. 9). Контролната група пациенти с некървили аневризми са проследени след 8-ия

час от емболизацията за максимално избягване на ефекта от ятрогенен вазоспазъм при самата процедура, при средно артериално налягане от 95,6 mm Hg, близо да това на групата с аСАХ. Данните от ТДК и коефициент на Линдегаард показват статистически значима разлика между групите, като свидетелстват, че при пациентите с аСАХ има наличие на по-изразен мозъчносъдов спазъм. Всички емболизирани и проследени пациенти с аСАХ са в остър период от кръвоизлива (3-ти-14-и ден).

фиг. 6. Сравнение между контролната и изследваната група според данните от ТДК и коефициента на Линдегаард.

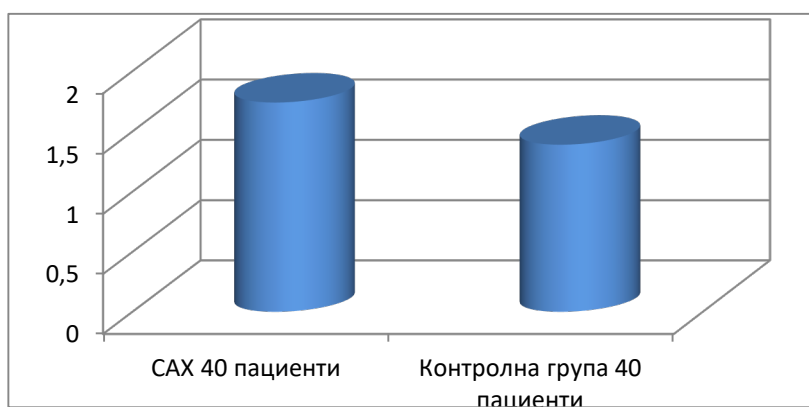


Таблица 9. Контролна група пациенти без САХ

Коефициент на Линдегаард		
брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение
40	1,39	1,14

Таблица 10. Група на пациентите с аСАХ и средния им коефициент на Линдегаард

Коефициент на Линдегаард		
брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение
40	1,740	1,29

4.1. СТАТИСТИЧЕСКИ ДАННИ И АНАЛИЗИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С АСАХ (ИЗСЛЕДВАНА ГРУПА – 40 ПАЦИЕНТИ)

Разпределението на пациентите с аСАХ по пол е – 19 мъже и 21 жени . Възрастта на пациентите е от 41 до 77 години (средна възраст – 59,6 г.)

Таблица 11. Разпределение на пациентите с aCAX по ASA, Fisher, GCS, Hunt and Hess

Скала за оценка		брой	%
ASA	2	14	35,0%
	3	10	25,0%
	4	16	40,0%
Fisher	1	5	12,5%
	2	9	22,5%
	3	16	40,0%
	4	10	25,0%
GCS	7	1	2,5%
	12	1	2,5%
	13	3	7,5%
	14	7	17,5%
	15	28	70,0%
Hunt and Hess	1	13	32,5%
	2	21	52,5%
	3	6	15,0%

Използвани съкращения: ASA – American Stroke Association; GCS – Glasgow Coma Score

Таблица 12. Среден брой пролежани дни

Statistics		
Days		
N	Valid	40
	Missing	0
Mean		12,40
Median		10,00
Std. Deviation		8,199
Minimum		6
Maximum		46

Средният брой пролежани дни е 12,4, като най-краткият престой е 6 дни, а най-продължителният – 46 дни. Статистическата обработка на данните включва наличните към дадения ден пациенти. Някои пациенти са наблюдавани и лекувани по-малко от средно 12,4 дни в ОАИЛ.

4.2. ВЛИЯНИЕ НА ИНФУЗИЯТА НА КАТЕХОЛАМИНИ ВЪРХУ СРЕДНОТО АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ (САН) И КОЕФИЦИЕНТА НА ЛИНДЕГААРД

В зависимост от приложеното медикаментозно лечение пациентите са разделени на две подгрупи. Първата група е от пациенти, при които е приложена инфузия с катехоламини. Тя включва 19 пациенти (39,6%), като най-често използваните в нашата практика катехоламини са допамин 5-15 mcg/kg/мин. или норадреналин 0,08 mg/ml – 2

ml/h. Втората група се състои от 21 пациенти (60,4%), които са без приложено лечение с катехоламини (табл. 13). Групата с катехоламини беше клинично селектирана на принципа на незадоволителна хемодинамика с тенденция към хипотония или с цел повлияване на констатиран мозъчен вазоспазъм при аСАХ.

Таблица 13. Употреба на катехоламини и коефициент на Линдегаард

Употреба на катехоламини	Средно стойност на коефициента на Линдегаард				
	Брой 40	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум
Не	21	2,14	2,32	,57	7,64
Да	19	1,64	,90	,42	4,67

Данните показват, че употребата на катехоламини понижава коефициента на Линдегаард. Лицата, третирани с катехоламини, са с по-нисък коефициент на Линдегаард, респективно по-добра мозъчна перфузия.

Таблица 14. Средно артериално налягане (САН) и коефициент на Линдегаард при употребата на катехоламини

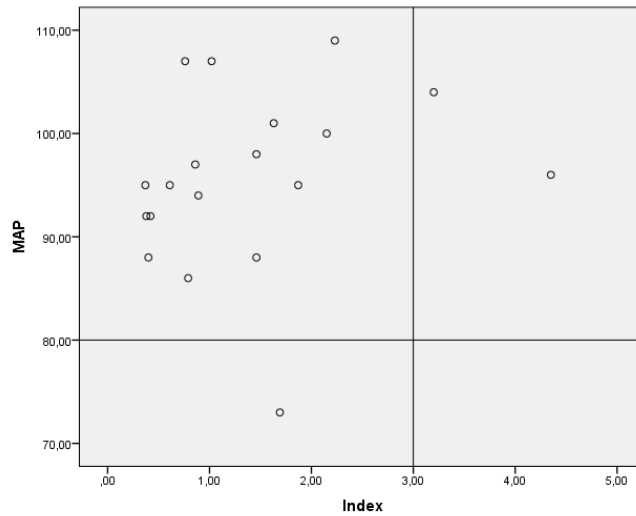
	САН групи		Катехоламини	
	≤ 90	> 90	не	да
	средна стойност	средна стойност	средна стойност	средна стойност
САН	83,63	99,81	93,62	95,63
Коефициент на Линдегаард	1,91	1,55	1,85	1,40

Коефициентът на Линдегаард е по-нисък при пациенти с инфузия на катехоламини. САН е по-ниско при пациенти без инфузия на катехоламини.

След анализирането на резултатите в проучването при двете групи пациенти се установи, че тези с инфузия на катехоламини са със САН 95,63 mm Hg и среден коефициент на Линдегаард 1,4, докато пациентите без инфузия на катехоламини са със САН 93,62 mm Hg и среден коефициент на Линдегаард 1,85. Това показва, че повишаването на САН при приложението на катехоламини, води до по-нисък коефициент на Линдегаард.

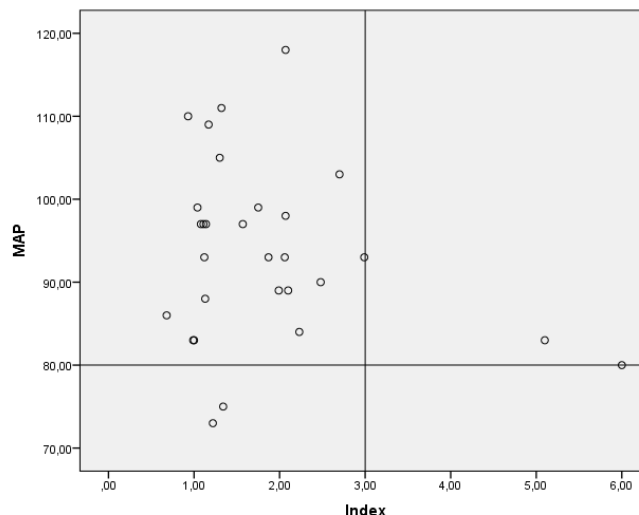
При 2-ма от пациентите от първата група, които са с приложена катехоламинова медикаментозна терапия, се отчита по-изразен мозъчносъдов спазъм с коефициент на Линдегаард от 3 до 4,5, като интересното е, че и двамата са със САН по-високо от 95 mmHg. (фигура 7).

Фигура 7. Взаимоотношение между САН и коефициента на Линдегаард при пациенти, при които е приложено медикаментозно лечение с катехоламини



Индикациите за включване на интравенозни катехоламини при тази група пациенти, беше свързано с релативно по ниското САН. С цел профилактика на мозъчния вазоспазъм се включи инотропна поддръжка. За разлика от групата без катехоламини, тука наблюдаваме по-хомогенно разпределение на пациентите в таргетната група със САН от 90-110 mm Hg. Имаме само двама пациента с данни за мозъчен вазоспазъм при по-нисък коефициент на Линдегаард от групата без инотропна поддръжка.

Фигура 8. Взаимоотношението между САН и коефициента на Линдегаард при пациенти без приложено медикаментозно лечение с катехоламини



Тази група пациенти показва задоволително САН поради налична хипертония от 2-ра и 3-та степен. Във втората група от 21 пациенти (60,4%), която е без инфузия с

катехоламини, 3-ма от пациентите са с данни за мозъчен вазоспазъм- Линдегаард 3, 5 и 6 (фигура 8).

4.3. СТОЙНОСТИ НА КОЕФИЦИЕНТА НА ЛИНДЕГААРД ПО ДНИ ОТ ПРЕСТОЯ В ОАИЛ

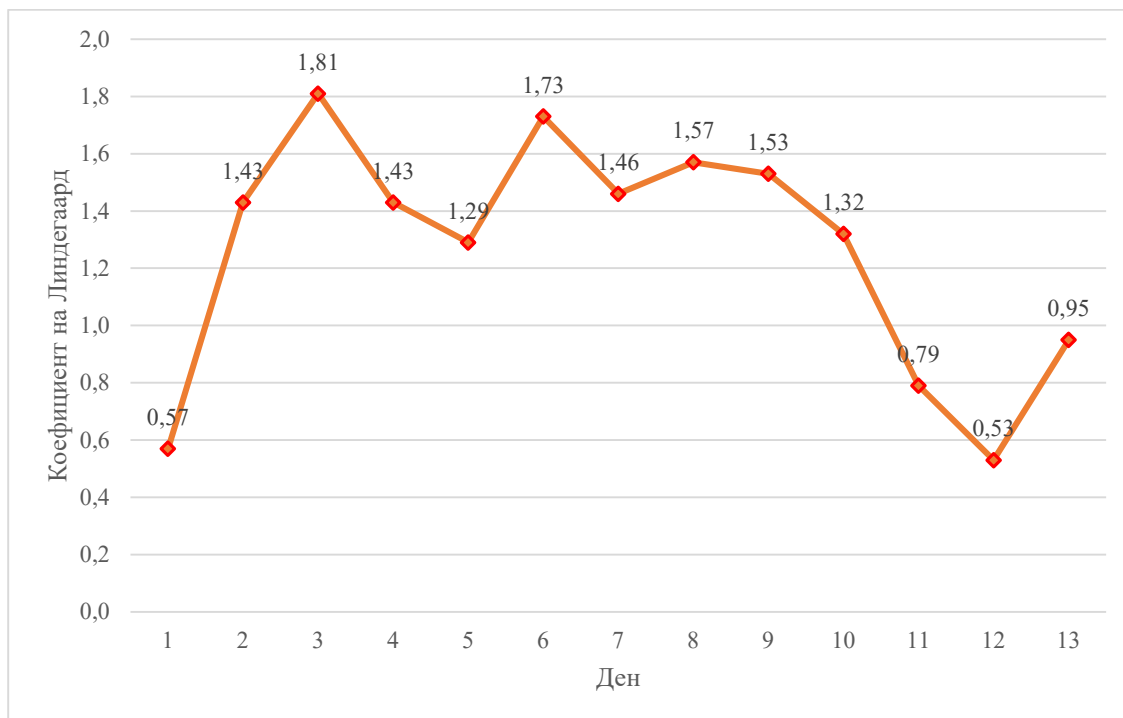
В изследваната група от 40 пациенти се установи, че най-висок коефициент на Линдегаард, респективно най-изразен мозъчен вазоспазъм има на 3-ти и 6-и ден от САХ, а най-нисък на 12-ия ден (таблица 15, фигура 9). След девети ден от аСАХ на практика риска от вазоспазъм при нашите случаи е минимален.

Таблица 15. Разпределение на коефициента на Линдегаард по дни

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ratio1	1	0,57	0,57	0,57	.
ratio2	7	0,56	2,90	1,43	0,82
ratio3	18	0,43	4,43	1,81	1,17
ratio4	30	0,23	4,40	1,43	1,08
ratio5	38	0,26	3,60	1,29	0,87
ratio6	35	0,15	4,55	1,73	1,17
ratio7	31	0,35	3,97	1,46	0,94
ratio8	20	0,43	3,50	1,57	0,75
ratio9	18	0,32	3,30	1,53	0,77
ratio10	11	0,35	3,03	1,32	0,86
ratio11	7	0,30	2,00	0,79	0,60
ratio12	6	0,31	1,15	0,53	0,31
ratio13	4	0,52	1,46	0,95	0,39

Графиката илюстрира на кой ден при нашите пациенти е изчислен най-висок коефициент на Линдегаард, респективно на кой ден наблюдаваме с най-изразен мозъчен вазоспазъм.

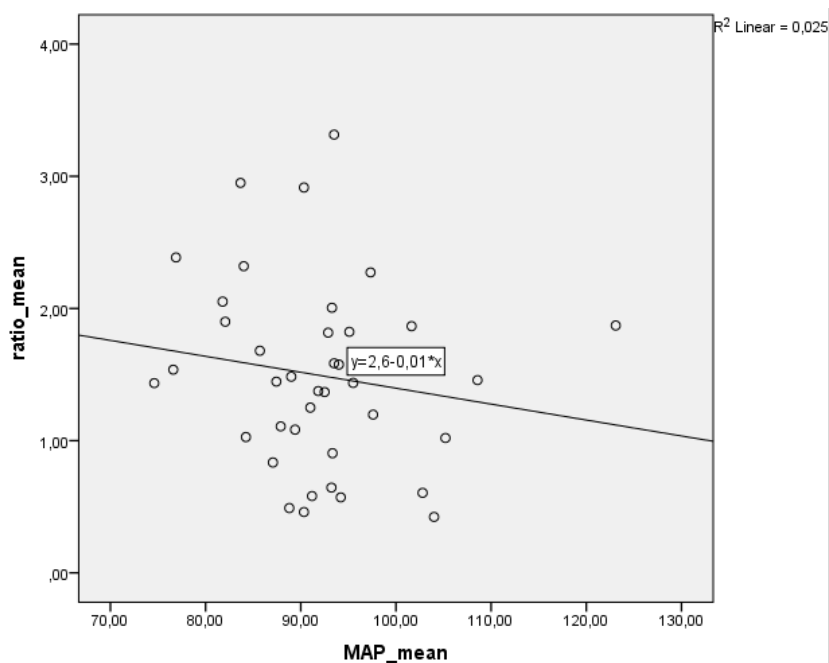
Фигура 9. Динамика на коефициента на Линдегаард по дни



4.4. ВЛИЯНИЕ НА СРЕДНОТО АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ (САН) ВЪРХУ КОЕФИЦИЕНТА НА ЛИНДЕГААРД

Анализите показват, че при пациентите с по-високо средно артериално налягане (САН) се констатира по-добра мозъчносъдова перфузия, респективно по-нисък коефициент на Линдегаард. На представените по-долу фигури се установява тази зависимост – повишаването на средното артериално налягане се асоциира с намаляване на коефициента на Линдегаард. Това е валидно както за всеки отделен ден (с изключение на 7-и и 8-и ден), така и за средните стойности (усреднени за целия период) на средното артериално налягане и на коефициента на Линдегаард. При провеждане на анализ при пациенти със САН по-голямо от 90 mm Hg се установява, че връзката между двата показателя е позитивна, т.е. повишаването на единия показател води до повишаване на другия показател.

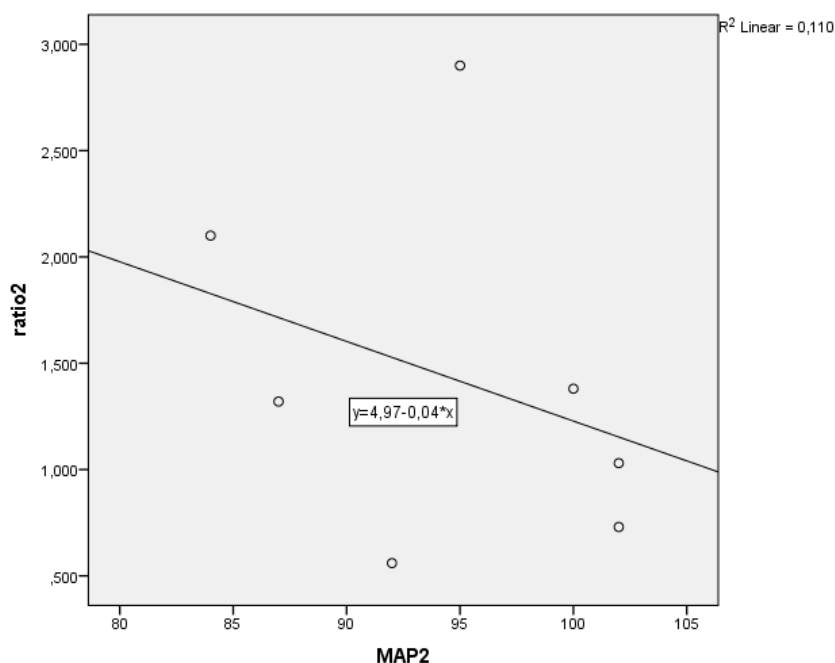
Фигура 10. Връзка между средните стойности за периода на средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio_mean	1,49	0,70	40
MAP_mean	92,15	9,13	40
Correlations			
		ratio_mean	MAP_mean
ratio_mean	Pearson Correlation	1	-0,158
	Sig. (2-tailed)		0,331
	N	40	40
MAP_mean	Pearson Correlation	-0,158	1
	Sig. (2-tailed)	0,331	
	N	40	40

Данните показват, че най-много пациенти без данни за мозъчен спазъм по време на престоя си в ОАИЛ имаме в диапазона на САН от 85-110 mm Hg.

Фигура 11. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на втория ден



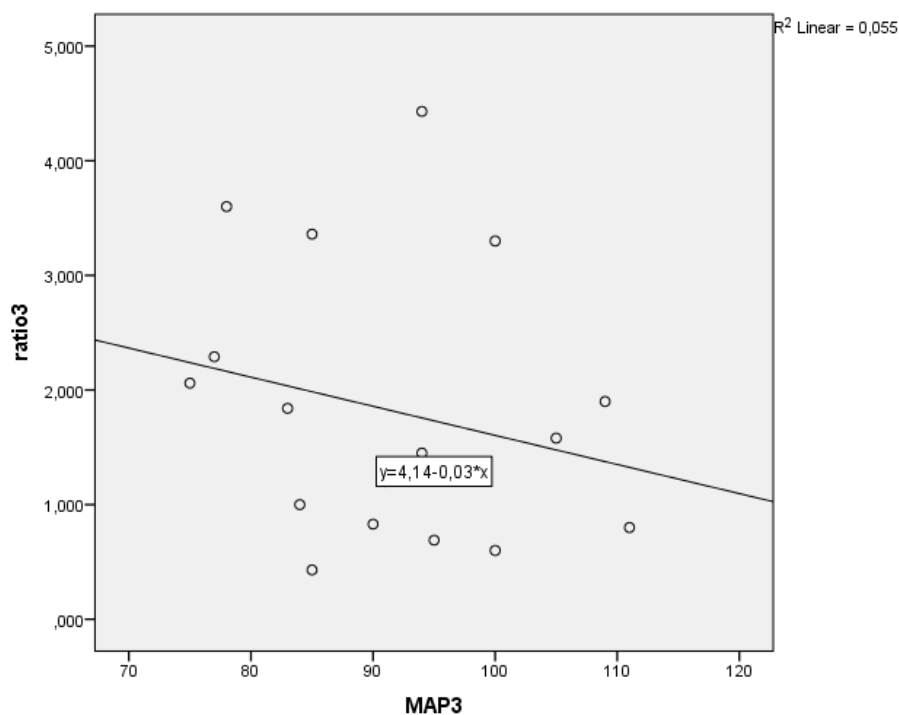
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio2	1,43	0,82	7
MAP2	99,10	50,46	40

Correlations			
		ratio2	MAP2
ratio2	Pearson Correlation	1	-0,331
	Sig. (2-tailed)		0,468
	N	7	7
MAP2	Pearson Correlation	-0,331	1
	Sig. (2-tailed)	0,468	
	N	7	40

Графиката на 2-ри ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-0,331), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-високо САН. По-ниския коефициент на Линдегаард се свързва с по-добра мозъчна перфузия при по-високо САН. При САН от 100-105 mm Hg на 2-ри ден наблюдаваме двама пациенти с коефициент на Линдегаард от 0,7 и 1,2, което показва липса на мозъчен спазъм. Един от пациентите при САН от 95 mm Hg е демонстрирал

коэффициент на Линдегаард от 3, което е неблагоприятен показател за развитието на мозъчен спазъм.

Фигура 12. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на третия ден

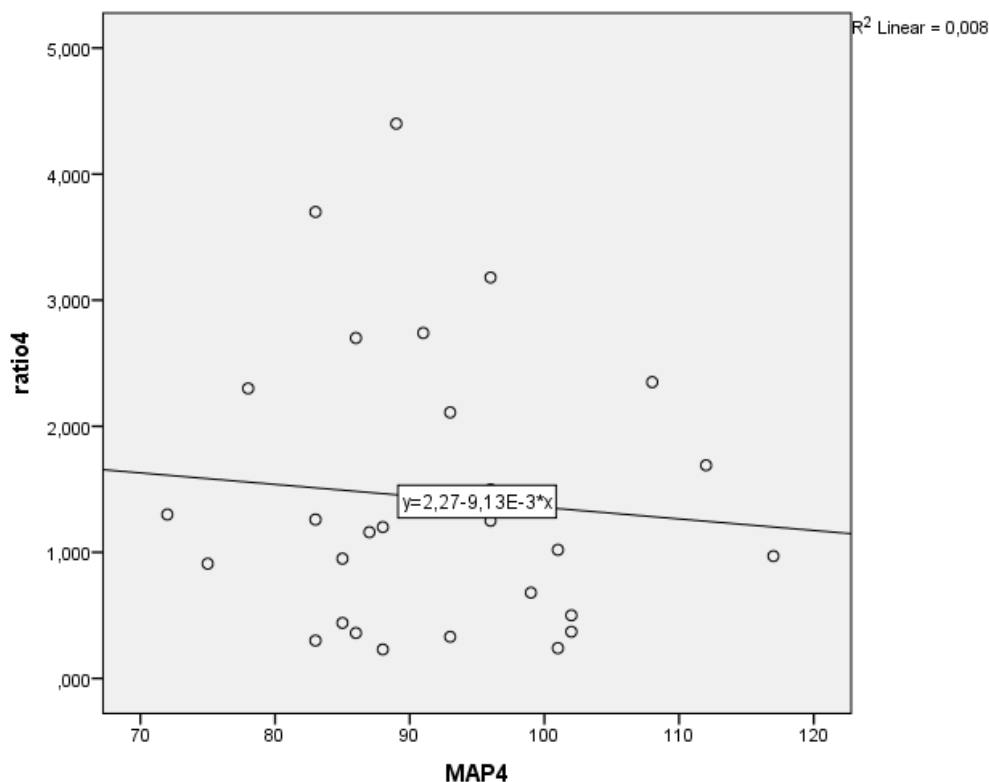


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio3	1,81	1,17	18
MAP3	93,08	9,73	40
Correlations			
		ratio3	MAP3
ratio3	Pearson Correlation	1	-.233
	Sig. (2-tailed)		,351
	N	18	18
MAP3	Pearson Correlation	-.233	1
	Sig. (2-tailed)	,351	
	N	18	40

Графиката на 3-ти ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пийрсън“ (-0,233), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-високо САН. По-ниския коефициент на Линдегаард се свързва с по-добра мозъчна перфузия при по-високо САН. При САН от 112 mm Hg на 3-ти ден наблюдаваме двама пациенти с коефициент на Линдегаард от 0,8 и 2,2, което показва липса на мозъчен спазъм

при единия и „алармиращ“ показател за мозъчен спазъм при втория. Наблюдаваме голям процент от пациентите да имат тенденция към по-висок коефициент на Линдегаард и с риск от развитие на мозъчен вазоспазъм в следващите дни. На трети ден прави впечатление, че пациентите се разпределят балансирано по отношение на коефициента на Линдегаард при различни стойности на САН от 80-110 mm Hg.

Фигура 13. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на четвъртия ден

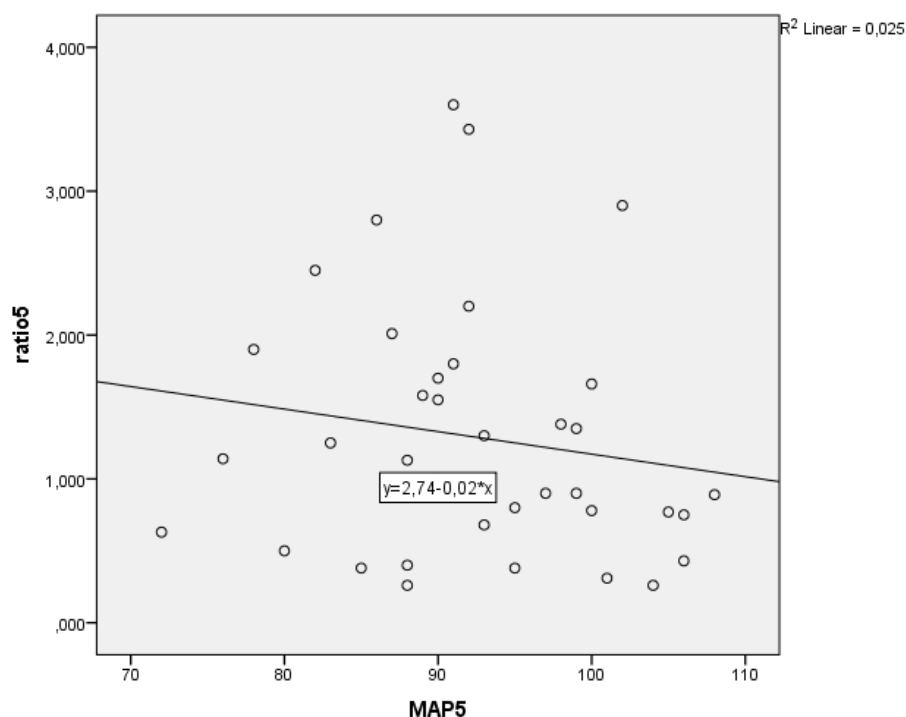


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio4	1,43	1,08	30
MAP4	92,05	9,68	40
Correlations			
		ratio4	MAP4
ratio4	Pearson Correlation	1	-0,088
	Sig. (2-tailed)		0,643
	N	30	30
MAP4	Pearson Correlation	-0,088	1
	Sig. (2-tailed)	0,643	
	N	30	40

Графиката на 4-тия ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-0,088), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на

Линдегаард при по-високо САН. По-ниския коефициент на Линдегаард се свързва с по-добра мозъчна перфузия при по-високо САН. При САН от 110-120 mm Hg на 4-тия ден наблюдаваме двама пациенти с коефициент на Линдегаард от 1,4 и 1,8, което показва липса на мозъчен спазъм. Прави впечатление, че двама пациенти с нисък коефициент на Линдегаард и без данни за мозъчен спазъм са със САН едва от 72-75 mm Hg. За сметка на това, вече се наблюдават множество случаи на коефициент на Линдегаард от над 3,5 и 4, което показва, че констатираме първия ден на пациенти с мозъчен спазъм.

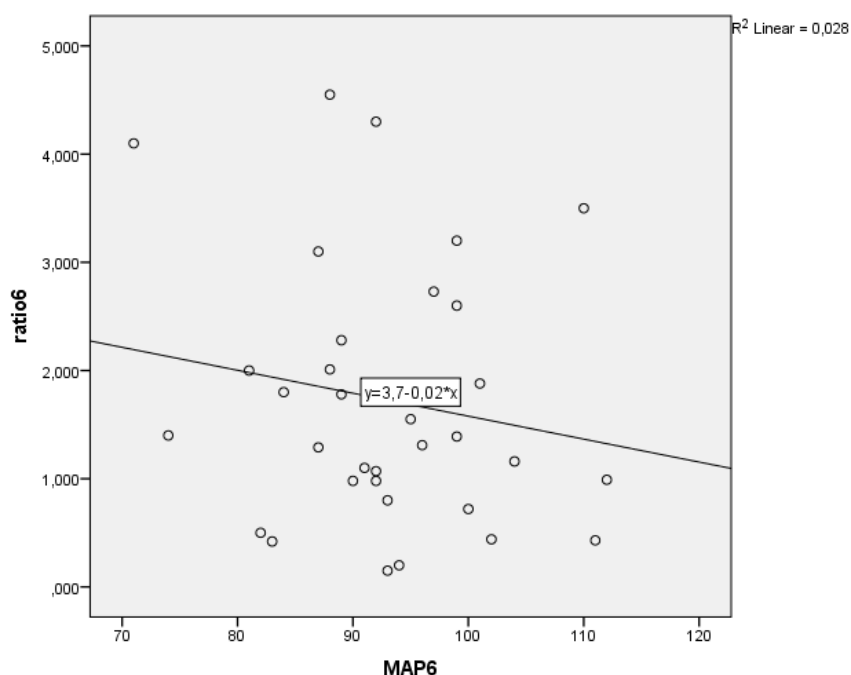
Фигура 14. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на петия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio5	1,29	0,87	38
MAP5	92,63	8,62	40
Correlations			
		ratio5	MAP5
ratio5	Pearson Correlation	1	-0,157
	Sig. (2-tailed)		0,348
	N	38	38
MAP5	Pearson Correlation	-0,157	1
	Sig. (2-tailed)	0,348	
	N	38	40

Графиката на 5-и ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-0,157), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-високо САН. На 5-ия ден наблюдаваме благоприятно развитие на коефициента на Линдегаард при 6 пациента със САН над 100 mm Hg. В сравнение с 4-ти ден тука имаме по-малко пациенти с констатиран мозъчен спазъм. Едва двама от всички пациенти са с Линдегаард от и над 3,5 при САН 90-95 mm Hg.

Фигура 15. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на шестия ден

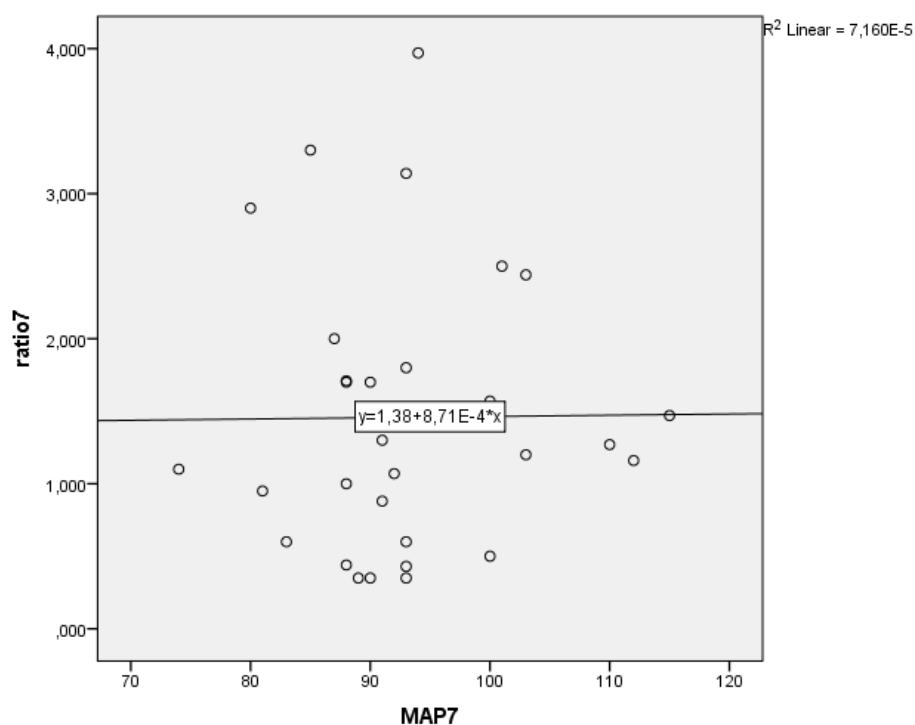


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio6	1,73	1,17	35
MAP6	93,30	9,13	40

Correlations			
		ratio6	MAP6
ratio6	Pearson Correlation	1	-0,168
	Sig. (2-tailed)		0,334
	N	35	35
MAP6	Pearson Correlation	-0,168	1
	Sig. (2-tailed)	0,334	
	N	35	40

Графиката на 6-и ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-0,168), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-високо САН. На шести ден наблюдаваме доста пациенти с изразен мозъчен спазъм и САН в диапазона от 85-95 mm Hg. При пациентите със САН над 100 mm Hg наблюдаваме липса на мозъчен спазъм. Прави впечатление, че при САН от 72-88 mm Hg има само един пациент с констатиран мозъчен спазъм.

Фигура 16. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на седмия ден

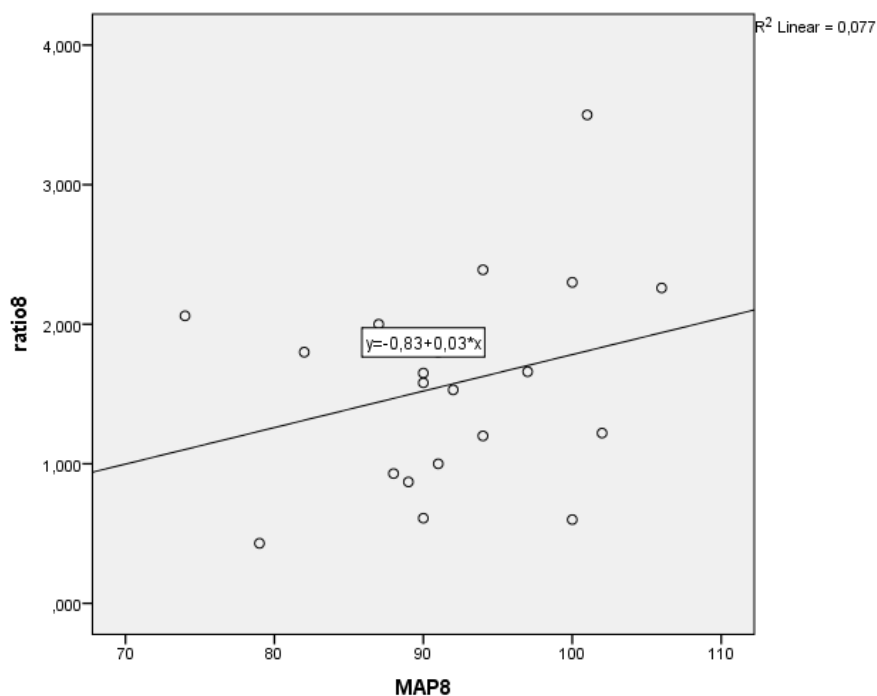


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio7	1,46	0,94	31
MAP7	92,71	9,26	38

Correlations			
		ratio7	MAP7
ratio7	Pearson Correlation	1	0,008
	Sig. (2-tailed)		0,964
	N	31	31
MAP7	Pearson Correlation	0,008	1
	Sig. (2-tailed)	0,964	
	N	31	38

Графиката на 7-и ден след САХ илюстрира положителен коефициент на „Пиърсън“ (+0,008), което показва, че наблюдаваме по-висок коефициент на Линдегаард при по-високо САН. В 7-ия ден от САХ се оказва, че по-високото САН не повлиява в така степен коефициента на Линдегаард разгледано , като общ параметър. Прави впечатление, че имаме само един пациент с изразен мозъчен спазъм. По отношение на 5-и и 6-и ден при много пациенти вече не се констатира мозъчен спазъм.

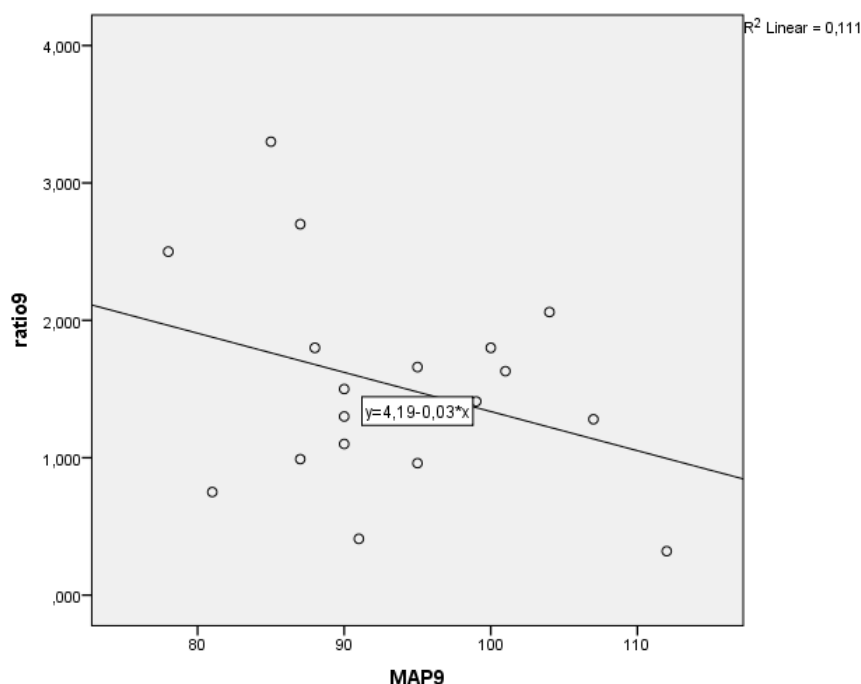
Фигура 17. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на осмия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio8	1,57	0,75	20
MAP8	91,29	9,68	35
Correlations			
		ratio8	MAP8
ratio8	Pearson Correlation	1	0,278
	Sig. (2-tailed)		0,236
	N	20	20
MAP8	Pearson Correlation	0,278	1
	Sig. (2-tailed)	0,236	
	N	20	35

Графиката на 8-и ден след САХ илюстрира положителен коефициент на „Пиърсън“ (+0,278), което показва, че наблюдаваме по-висок коефициент на Линдегаард при по-високо САН. В 8-ия ден от САХ се оказва, че по-високото САН не повлиява в такава степен коефициента на Линдегаард! Средните стойности на коефициента на Линдегаард са по-ниски спрямо предходни ден, т.е. наблюдаваме по-добра мозъчна перфузия. При един от пациентите имаме констатиран мозъчен спазъм при САН от 105 mm Hg.

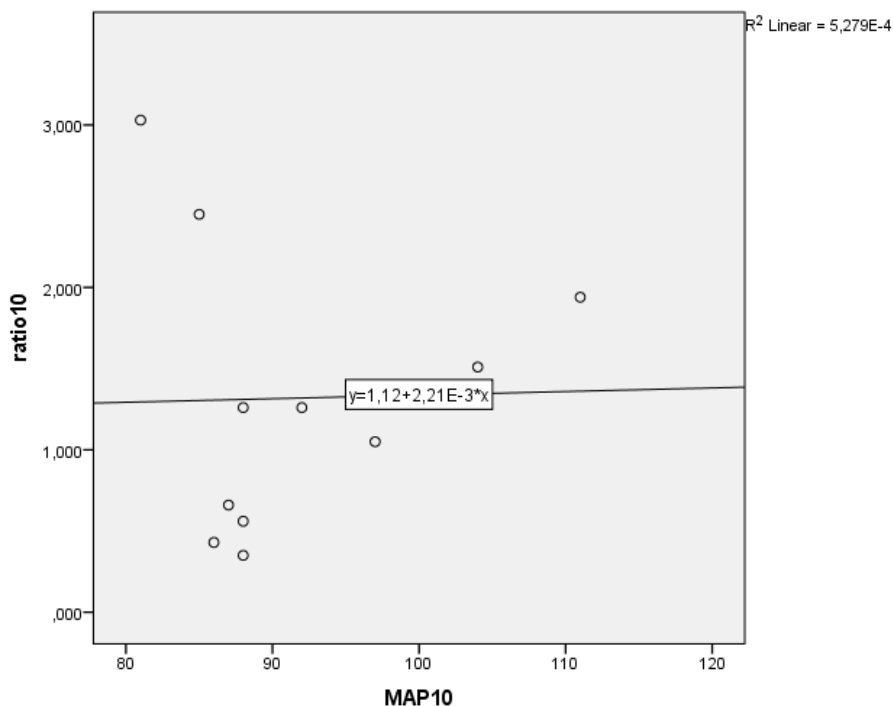
Фигура 18. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на деветия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio9	1,53	0,78	18
MAP9	90,16	9,58	32
Correlations			
		ratio9	MAP9
ratio9	Pearson Correlation	1	-0,334
	Sig. (2-tailed)		0,176
	N	18	18
MAP9	Pearson Correlation	-0,334	1
	Sig. (2-tailed)	0,176	
	N	18	32

Графиката на 9-и ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-0,334), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-високо САН. На девети ден от САХ констатираме средно най-лошата мозъчна перфузия при нашите пациенти. За отбелязване е, че при по високо САН от 100-110 mm Hg не констатираме пациенти с мозъчен спазъм.

Фигура 19. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на десетия ден

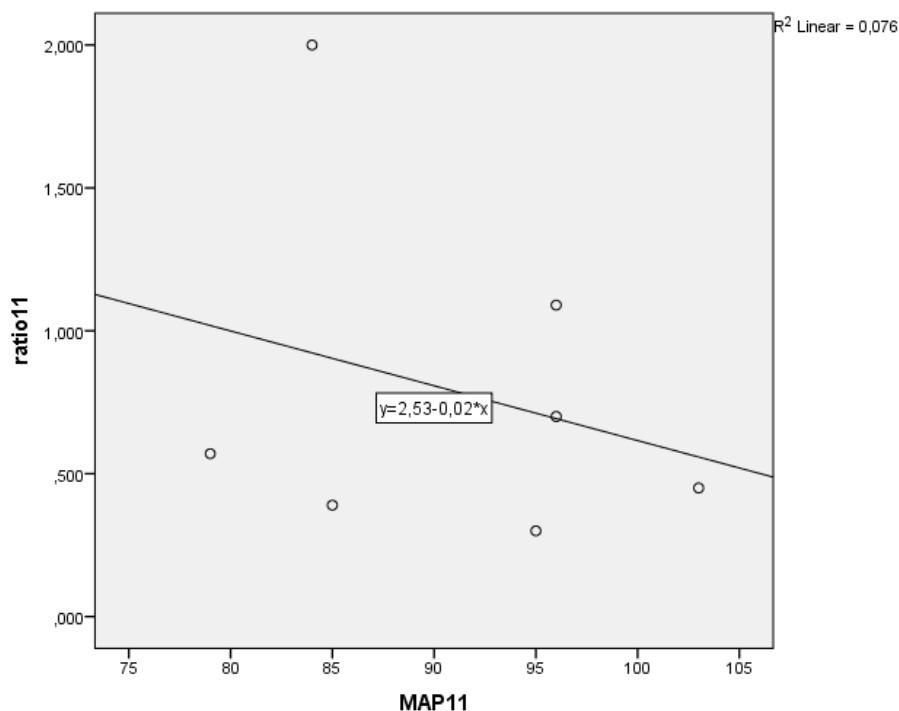


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio10	1,32	0,86	11
MAP10	89,57	9,92	23
Correlations			
		ratio10	MAP10
ratio10	Pearson Correlation	1	-0,023
	Sig. (2-tailed)		0,947
	N	11	11
MAP10	Pearson Correlation	-0,023	1
	Sig. (2-tailed)	0,947	
	N	11	23

Графиката на 10-и ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-0,023), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-

високо САН. На 10-и ден от САХ не констатираме мозъчен спазъм при нито един пациент. САН при всички случаи е над 82 mm Hg.

Фигура 20. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на единадесетия ден



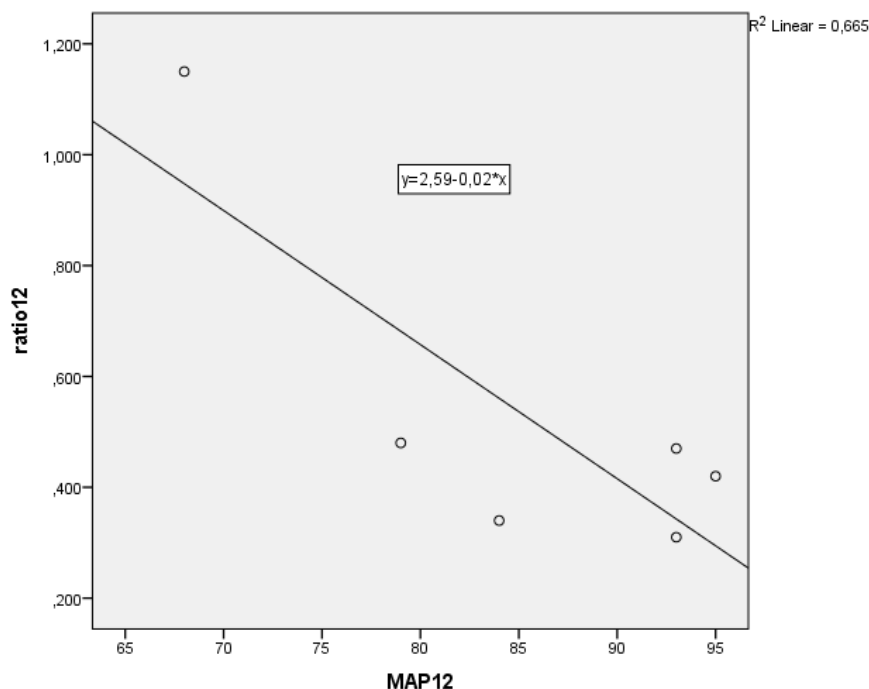
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio11	0,79	0,60	7
MAP11	88,81	12,76	16

Correlations			
		ratio11	MAP11
ratio11	Pearson Correlation	1	-0,276
	Sig. (2-tailed)		0,550
	N	7	7
MAP11	Pearson Correlation	-0,276	1
	Sig. (2-tailed)	0,550	
	N	7	16

Графиката на 11-и ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-0,276), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-високо САН. На 11-и ден от САХ нямаме пациент с констатиран мозъчен вазоспазъм.

След 9-ия ден наблюдаваме значително подобрене по отношение стойностите на коефициента на Линдегаард. Постепенно бройката на пациентите намалява поради превеждане в отделение от ОАИЛ.

Фигура 21. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на дванадесетия ден



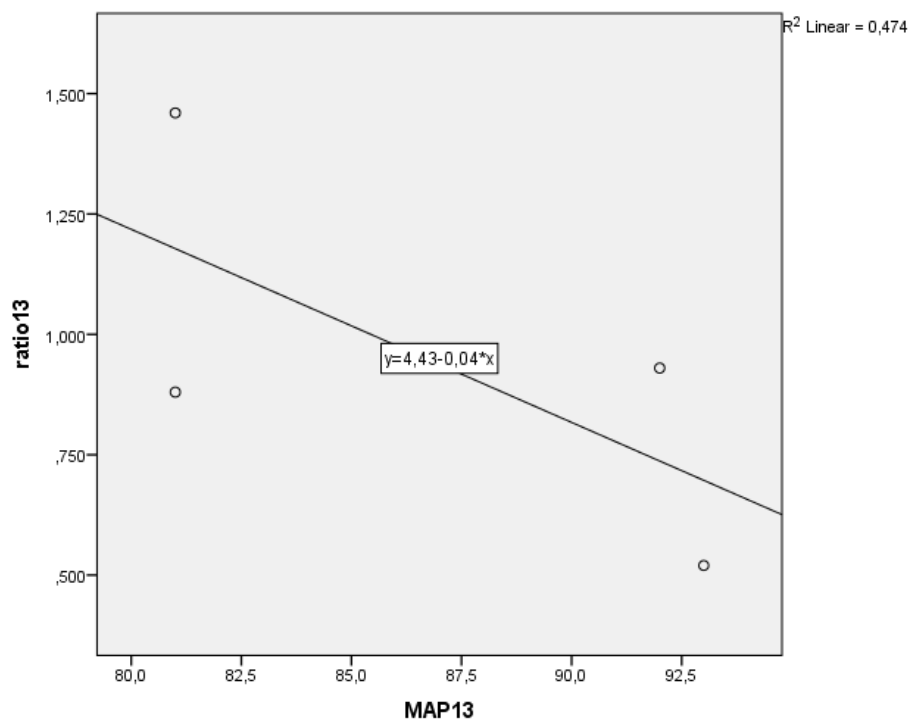
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio12	0,53	0,31	6
MAP12	87,00	8,46	10

Correlations			
		ratio12	MAP12
ratio12	Pearson Correlation	1	-0,815*
	Sig. (2-tailed)		0,048
	N	6	6
MAP12	Pearson Correlation	-0,815*	1
	Sig. (2-tailed)	0,048	
	N	6	10

Графиката на 12-и ден след САХ илюстрира статистически значим отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-0,815), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-високо САН. Голяма част от пациентите са преведени в отделение и при останалите се наблюдава добра мозъчна перфузия.

Тенденцията е САИ да се нормализира до референтни стойности с цел скорошно изписване от ОАИЛ.

Фигура 22. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на тринадесетия ден



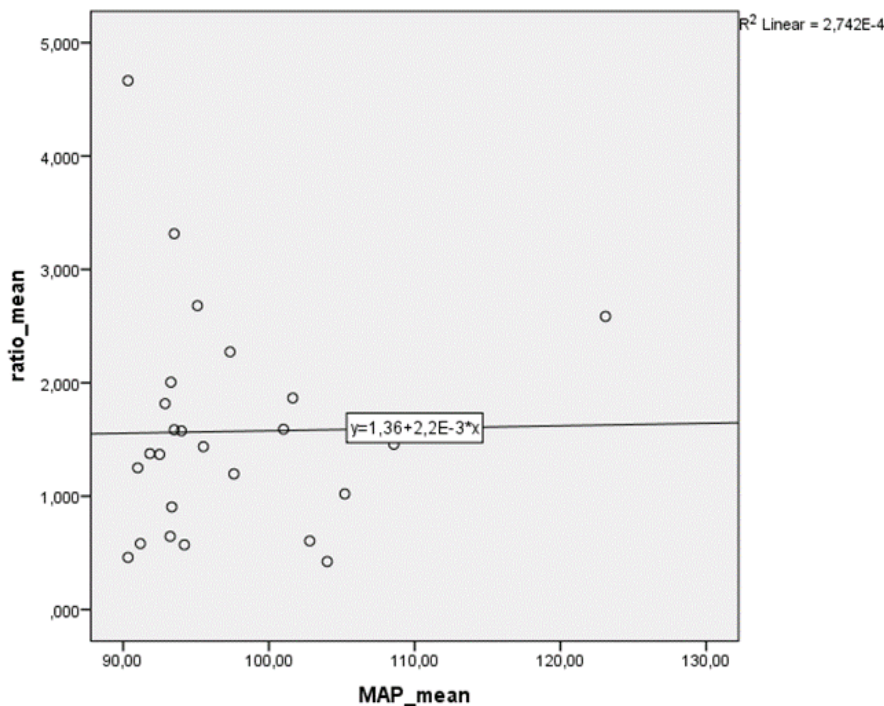
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio13	0,95	0,39	4
MAP13	87,13	5,96	8

Correlations			
		ratio13	MAP13
ratio13	Pearson Correlation	1	-0,688
	Sig. (2-tailed)		0,312
	N	4	4
MAP13	Pearson Correlation	-0,688	1
	Sig. (2-tailed)	0,312	
	N	4	8

Графиката на 13-и ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пийърсън“ (-0,688), което показва, че наблюдаваме по-нисък коефициент на Линдегаард при по-

високо САН. До 13-и ден в ОАИЛ останаха за лечение само трима пациенти, които бяха с добра мозъчна перфузия при САН от 82-93 mm Hg.

Фигура 23. Връзка между усреднените стойности на средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард сред пациентите, при които стойностите на средното артериално налягане са над 90



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio_mean	1,57008	,981599	25
MAP_mean	97,0767	7,39888	25

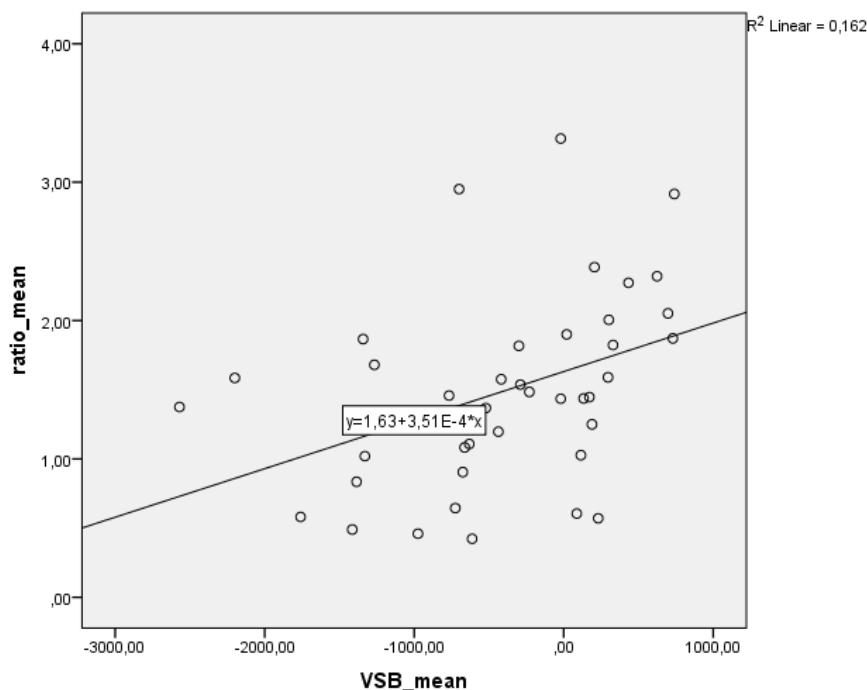
Correlations			
		ratio mean	MAP_mean
ratio_mean	Pearson Correlation	1	,017
	Sig. (2-tailed)		,937
	N	25	25
MAP_mean	Pearson Correlation	,017	1
	Sig. (2-tailed)	,937	
	N	25	25

Графиката демонстрира най-нисък коефициент на Линдегаард при стойности на САН от диапазона 92-105 mm Hg. При повишаване на САН над 110 mm Hg, наблюдаваме обратна зависимост. Поради тези резултати при САН в границите 92-105 mm Hg, наблюдаваме най-добра мозъчна перфузия.

4.5. ВЛИЯНИЕ НА ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛИТНИЯ БАЛАНС ВЪРХУ КОЕФИЦИЕНТА НА ЛИНДЕГААРД

Повишаването на средните стойности на водно-електролитния баланс при 11 пациенти от 40 (ВЕБ от +500-2000 мл/24 ч., хематокрит под 0,33) води до статистическо значимо повишаване на средните стойности на коефициента на Линдегаард. Същата зависимост се наблюдава и в отделните дни на проучването, с изключение на дни 4, 11 и 12. Получените данни от този анализ показват потвърдителен характер по отношение за липсата на положителен ефект от хиперволемията при пациенти с аСАХ. Сам по себе си положителният водно-електролитен баланс не демонстрира положителен ефект по отношение профилактиката на мозъчния вазоспазъм.

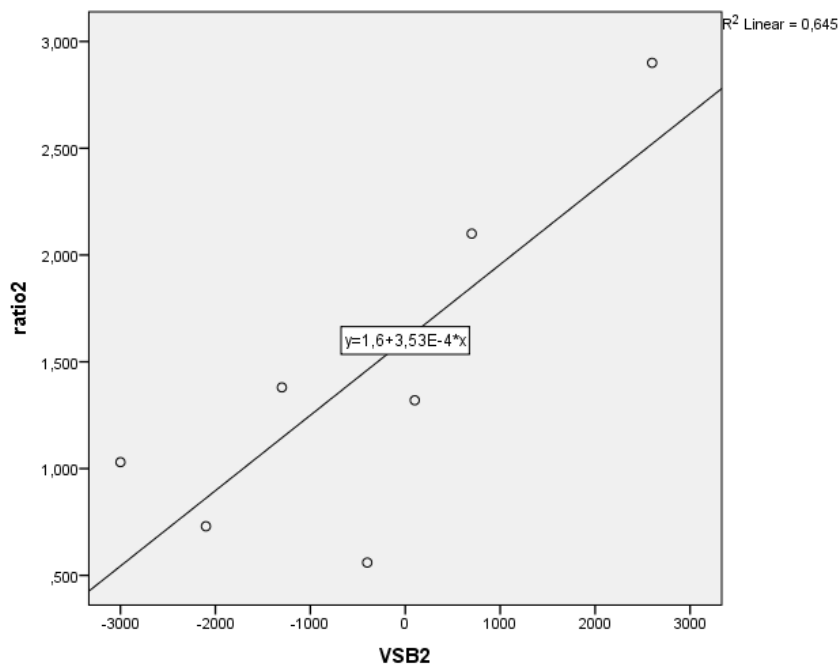
Фигура 24. Връзка между средните стойности за периода на водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio_mean	1,49	0,70	40
VSB_mean	-398,63	800,64	40
Correlations			
		ratio_mean	VSB_mean
ratio_mean	Pearson Correlation	1	0,403*
	Sig. (2-tailed)		0,010
	N	40	40
VSB_mean	Pearson Correlation	0,403*	1
	Sig. (2-tailed)	0,010	
	N	40	40

На фигура 24 наблюдаваме статистически значима положителна корелация на Пиърсън (0,403), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. Оказва се, че пациентите с леко отрицателен ВСБ до -500 мл/24 ч. или неутрален имат най-добра мозъчна перфузия в конкретния ден.

Фигура 25. Връзка между водно-солевия баланс и коефициента на Линдегаард на втория ден

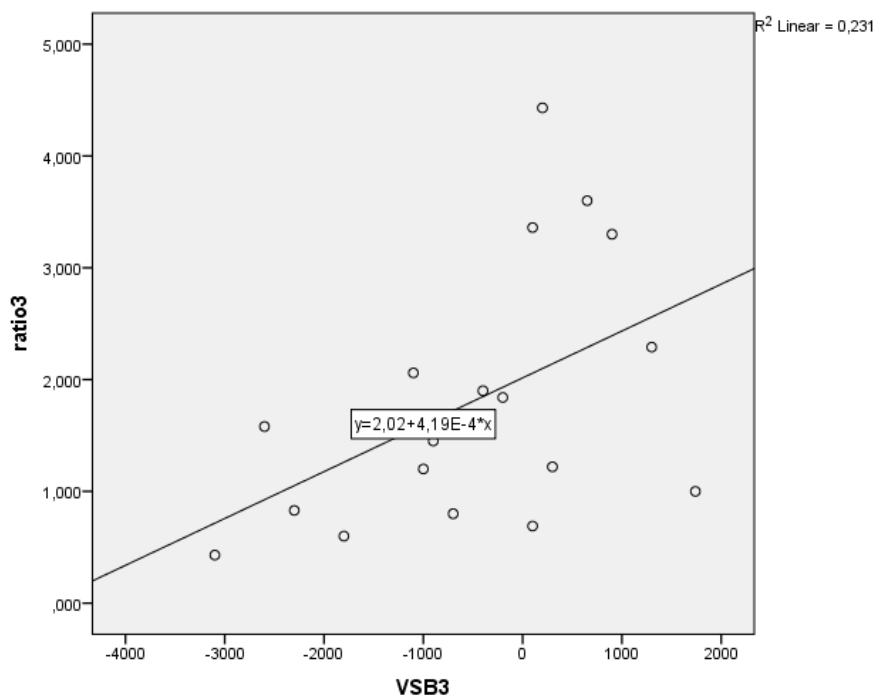


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio2	1,43	0,82	7
VSB2	-625,71	1325,78	35
Correlations			
		ratio2	VSB2
ratio2	Pearson Correlation	1	0,803*
	Sig. (2-tailed)		0,030
	N	7	7
VSB2	Pearson Correlation	0,803*	1
	Sig. (2-tailed)	0,030	
	N	7	35

На фигура 25 наблюдаваме статистически значима положителна корелация на Пиърсън (0,803), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. При изразен положителен

ВСБ от + 2500 мл/24 ч. констатираме случай на пациент с коефициент на Линдегаард от 2,88. Пациентите с отрицателен или неутрален ВСБ показват липсата на мозъчен спазъм.

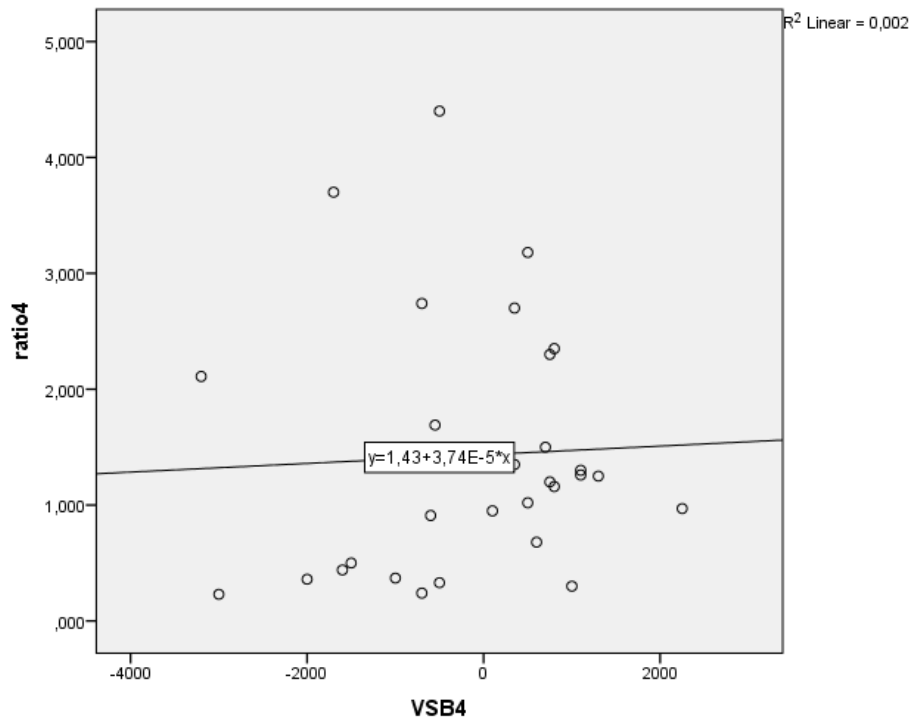
Фигура 26. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на третия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio3	1,81	1,17	18
VSB3	-472,57	1460,36	35
Correlations			
		ratio3	VSB3
ratio3	Pearson Correlation	1	0,480*
	Sig. (2-tailed)		0,044
	N	18	18
VSB3	Pearson Correlation	0,480*	1
	Sig. (2-tailed)	0,044	
	N	18	35

На фигура 26 наблюдаваме статистически значима положителна корелация на Пиърсън (0,480), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. Прави впечатление, че дори отрицателния ВЕБ от -2500-1000 мл/24 ч сам по себе си не оказва влияние върху коефициента на Линдегаард в посока да го повишава.

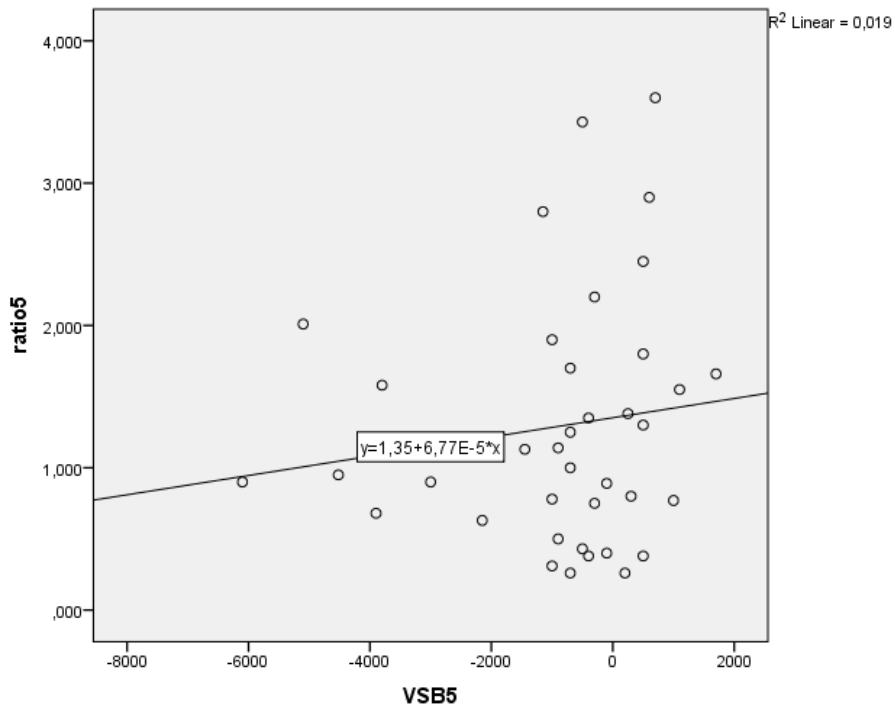
Фигура 27. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на четвъртия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio4	1,43	1,08	30
VSB4	-322,56	1276,12	39
Correlations			
		ratio4	VSB4
ratio4	Pearson Correlation	1	0,045
	Sig. (2-tailed)		0,815
	N	30	30
VSB4	Pearson Correlation	0,045	1
	Sig. (2-tailed)	0,815	
	N	30	39

На фигура 27 наблюдаваме минимално положителна корелация на Пийрсън (0,045), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно статистически небрежно по-добра мозъчна перфузия. Като абсолютна бройка обаче имаме повече пациенти без мозъчен спазъм с ВСБ от -2000 до + 500мл/24ч.

Фигура 28. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на петия ден

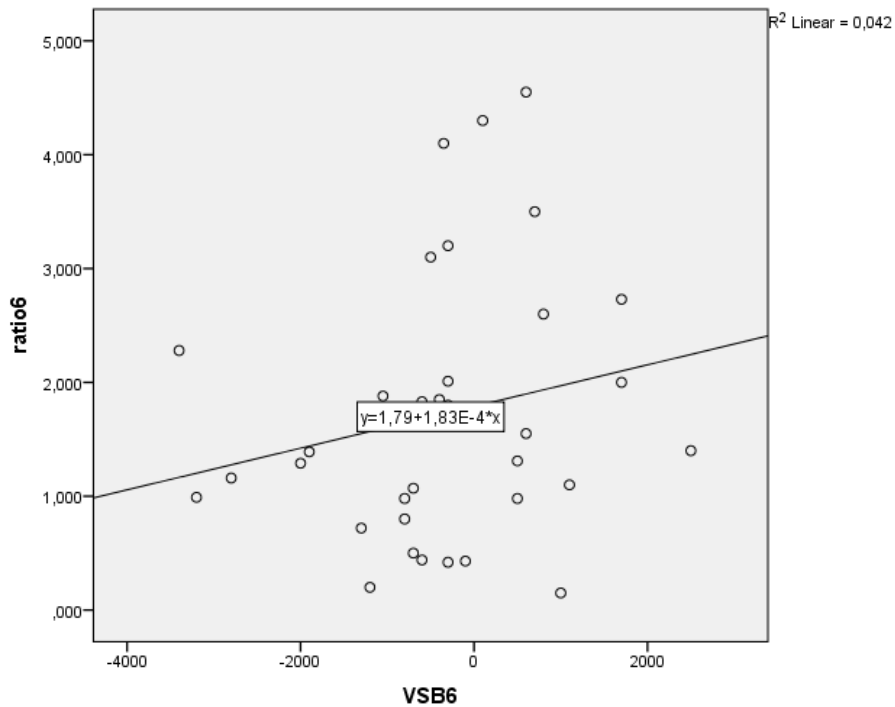


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio5	1,29	0,87	38
VSB5	-888,00	1739,21	40

Correlations			
		ratio5	VSB5
ratio5	Pearson Correlation	1	0,137
	Sig. (2-tailed)		0,411
	N	38	38
VSB5	Pearson Correlation	0,137	1
	Sig. (2-tailed)	0,411	
	N	38	40

На фигура 28 наблюдаваме положителна корелация на Пиърсън (0,137), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. Тука прави впечатление, че имаме много пациенти без мозъчен вазоспазъм с ВСБ от -3000 до +300 мл/24 ч. При пациентите с ВСБ от +1000-2000 мл/24 ч наблюдаваме по-високи стойности на коефициента на Линдегаард.

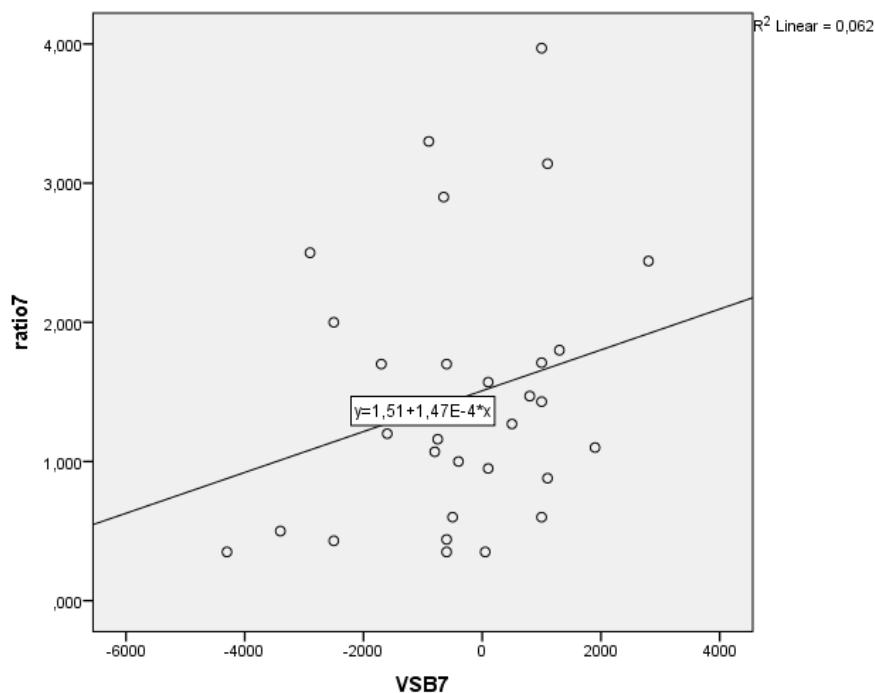
Фигура 29. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на шестия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio6	1,73	1,17	35
VSB6	-393,59	1264,35	39
Correlations			
		ratio6	VSB6
ratio6	Pearson Correlation	1	0,204
	Sig. (2-tailed)		0,239
	N	35	35
VSB6	Pearson Correlation	0,204	1
	Sig. (2-tailed)	0,239	
	N	35	39

На фигура 29 наблюдаваме положителна корелация на Пиърсън (0,204), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. Едни от най-ниските коефициенти на Линдегаард констатираме при клиничните случаи с много изразен отрицателен – 1000 до -3000 мл/24 ч. ВСБ.

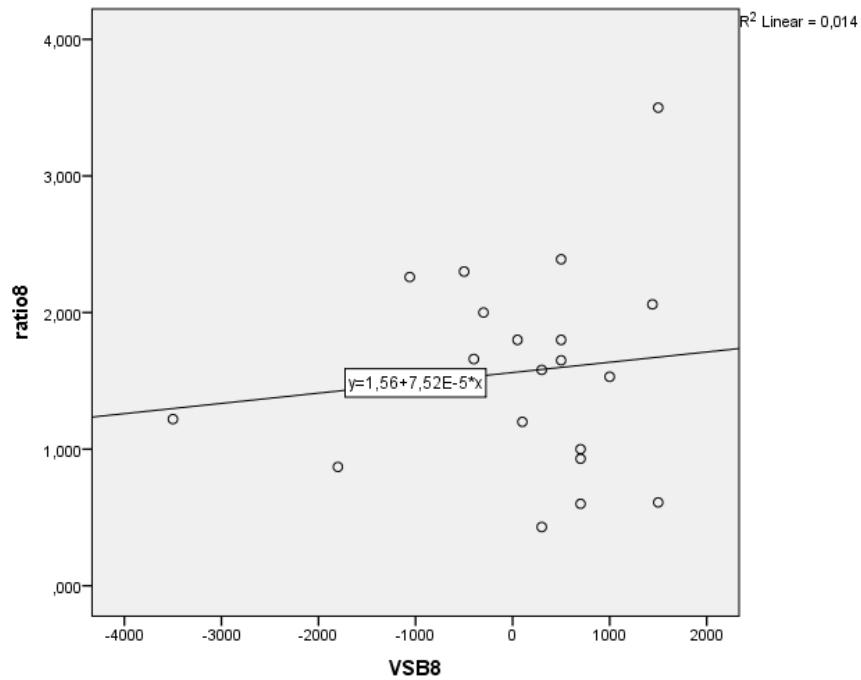
Фигура 30. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на седмия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio7	1,46	0,94	31
VSB7	-479,17	1647,10	36
Correlations			
		ratio7	VSB7
ratio7	Pearson Correlation	1	0,249
	Sig. (2-tailed)		0,177
	N	31	31
VSB7	Pearson Correlation	0,249	1
	Sig. (2-tailed)	0,177	
	N	31	36

На фигура 30 наблюдаваме положителна корелация на Пиърсън (0,246), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. На 7-и ден от САХ наблюдаваме случаи на констатиран мозъчен спазъм от Линдегаард над 3 и такива без спазъм в диапазона на ВСБ от -1000 до + 1000 мл/24 ч., което демонстрира с голяма вероятност, че мозъчния вазоспазъм се развива независимо от ВСБ.

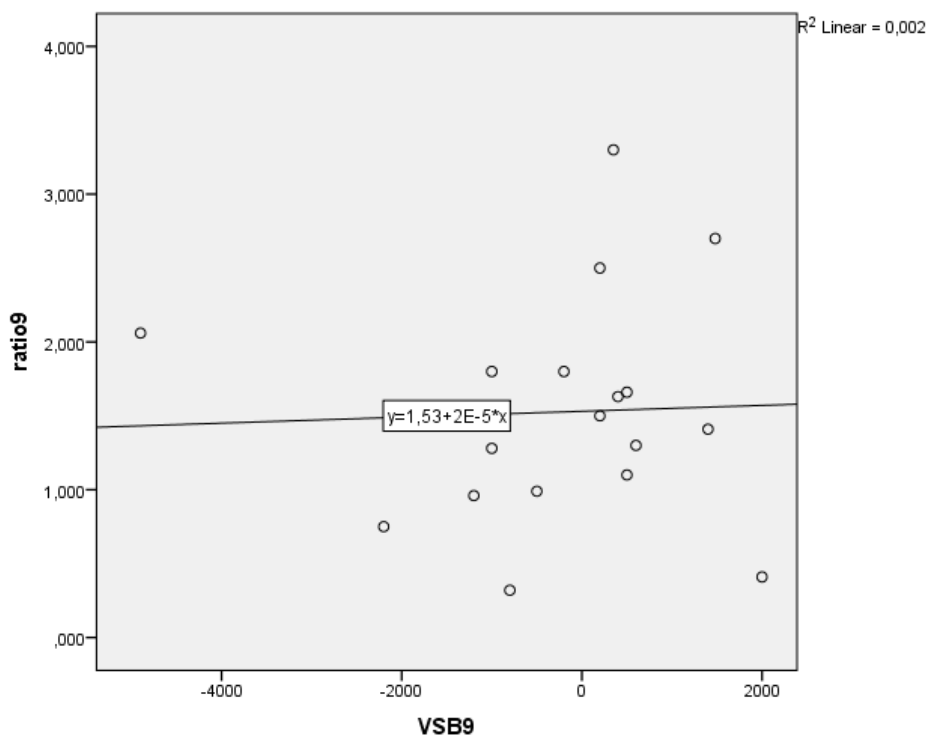
Фигура 31. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на осмия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio8	1,57	0,75	20
VSB8	-490,31	1703,10	32
Correlations			
		ratio8	VSB8
ratio8	Pearson Correlation	1	0,120
	Sig. (2-tailed)		0,615
	N	20	20
VSB8	Pearson Correlation	0,120	1
	Sig. (2-tailed)	0,615	
	N	20	32

На фигура 31 наблюдаваме положителна корелация на Пиърсън (0,120), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. Констатира се пациент с изразен мозъчен спазъм при ВСБ от +1850 мл/24 ч. За разлика от предишни дни на статистически анализ, на 8-и ден имаме най-много случаи на липса на мозъчен спазъм при ВСБ от 0 до +1500 мл/24 ч.

Фигура 32. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на деветия ден

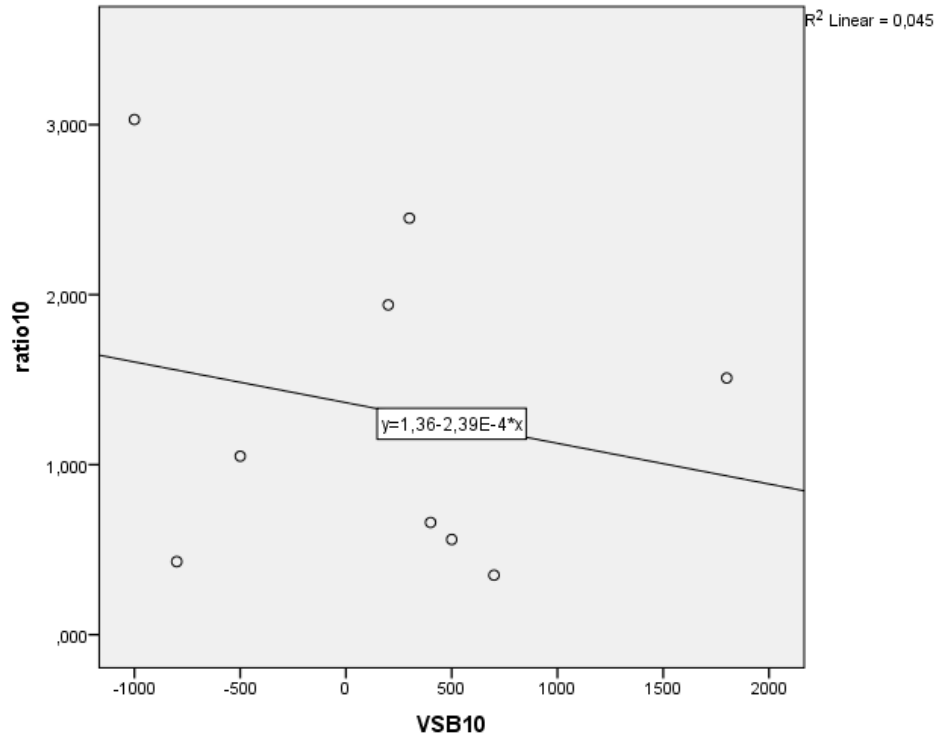


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio9	1,53	0,77	18
VSB9	-330,67	1400,56	30

Correlations			
		ratio9	VSB9
ratio9	Pearson Correlation	1	0,041
	Sig. (2-tailed)		0,873
	N	18	18
VSB9	Pearson Correlation	0,041	1
	Sig. (2-tailed)	0,873	
	N	18	30

На фигура 32 наблюдаваме положителна корелация на Пийърсън (0,041), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. На 9-ия ден наблюдаваме отново най-добра мозъчна перфузия при пациентите с отрицателен ВСБ.

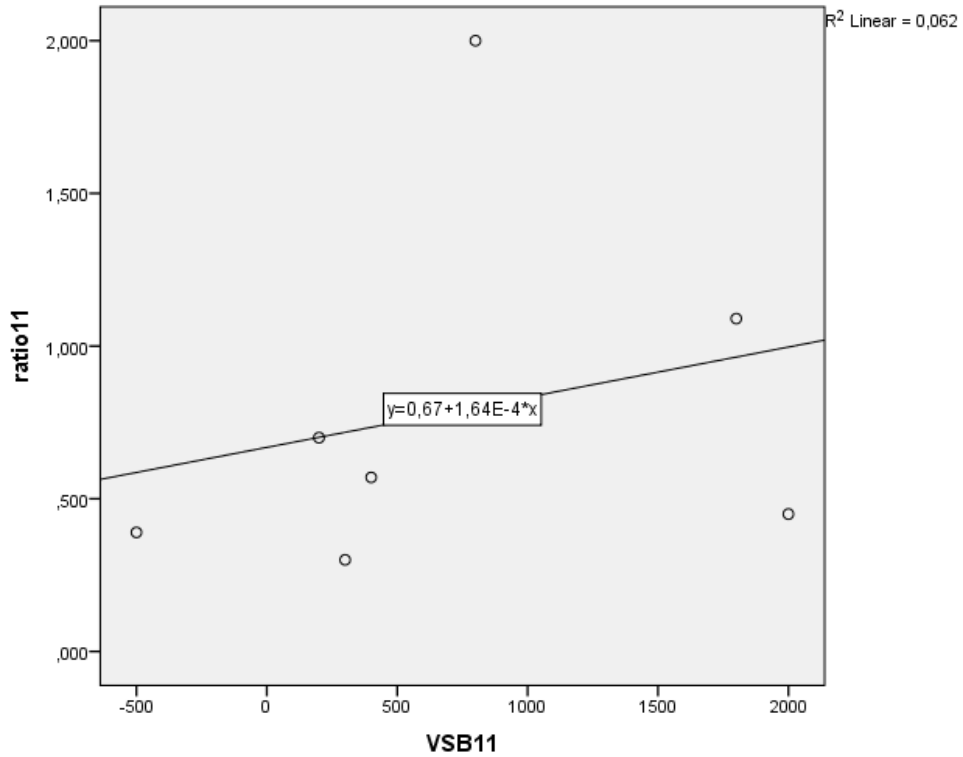
Фигура 33. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на десетия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio10	1,32	0,86	11
VSB10	73,91	941,70	23
Correlations			
		ratio10	VSB10
ratio10	Pearson Correlation	1	-0,213
	Sig. (2-tailed)		0,530
	N	11	11
VSB10	Pearson Correlation	-0,213	1
	Sig. (2-tailed)	0,530	
	N	11	23

На фигура 33 наблюдаваме положителна корелация на Пийърсън (0,213), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемия, респективно по-лоша мозъчна перфузия. На десетия ден нямаме пациенти с мозъчен вазоспазъм, изследвани посредством ТКД. Разликите във ВСБ не демонстрираха красноречиво промени в коефициента на Линдегаард при стойности от -500 до +1000 мл/24 ч.

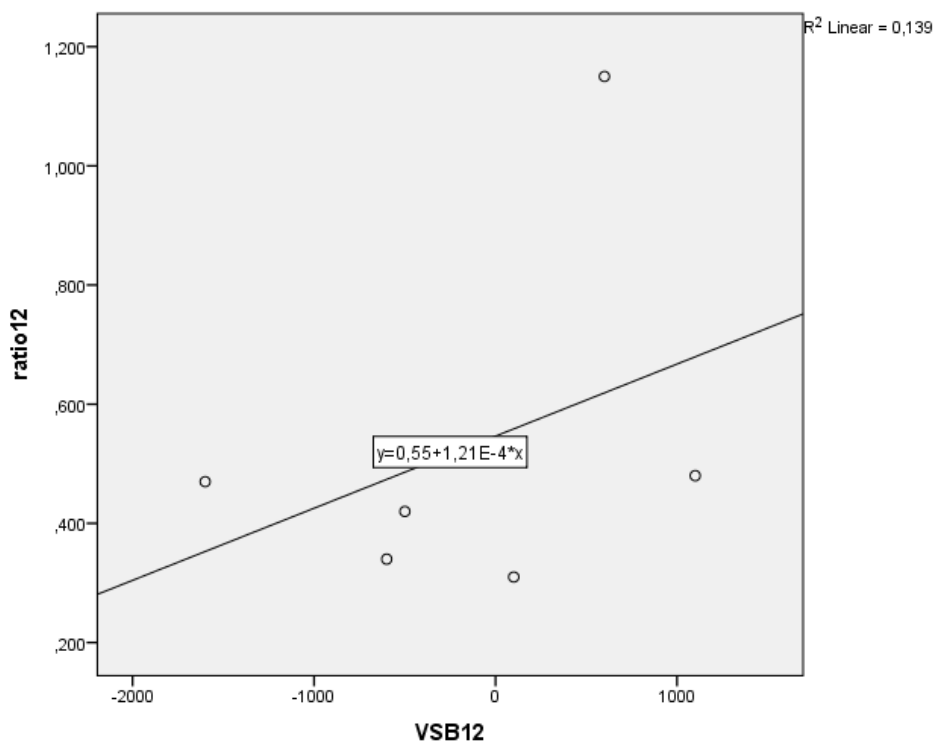
Фигура 34. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на единадесетия ден



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio11	0,79	0,60	7
VSB11	264,29	1498,00	14
Correlations			
		ratio11	VSB11
ratio11	Pearson Correlation	1	0,248
	Sig. (2-tailed)		0,592
	N	7	7
VSB11	Pearson Correlation	0,248	1
	Sig. (2-tailed)	0,592	
	N	7	14

На фигура 34 наблюдаваме минимално положителна корелация на Пиърсън (0,248), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемия, респективно статистически пренебрежимо по-добра мозъчна перфузия. На 11-ия ден не се установи наличие на мозъчен спазъм посредством ТКД при ВСБ от -750 до +2000 мл/24 ч.

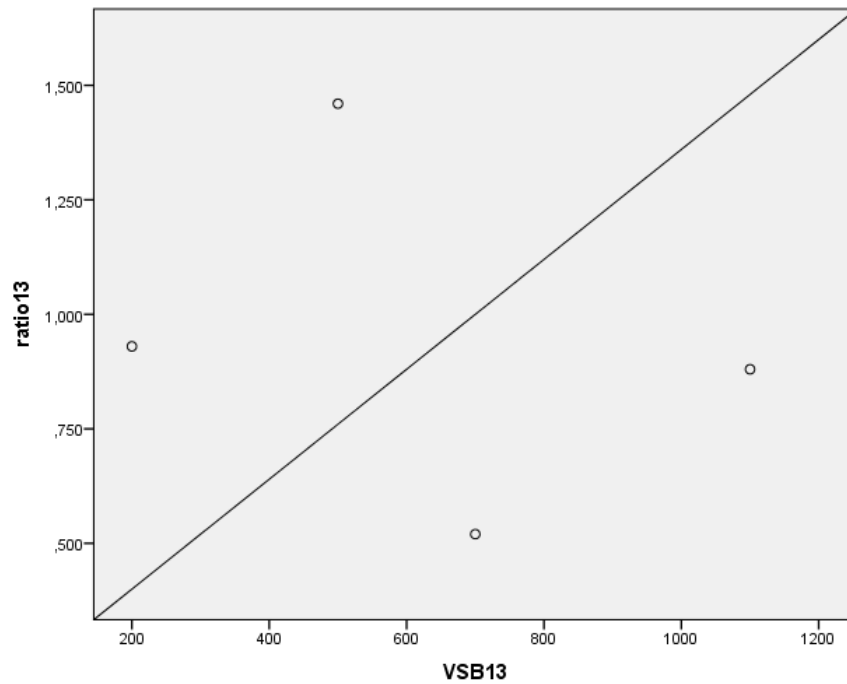
**Фигура 35. Връзка между водно-електролитния баланс и
коэффициента на Линдегаард на дванадесетия ден**



Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio12	0,53	0,31	6
VSB12	-40,00	777,75	10
Correlations			
		ratio12	VSB12
ratio12	Pearson Correlation	1	0,373
	Sig. (2-tailed)		0,467
	N	6	6
VSB12	Pearson Correlation	0,373	1
	Sig. (2-tailed)	0,467	
	N	6	10

На фигура 35 наблюдаваме положителна корелация на Пийърсън (0,373), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно статистически небрежно по-добра мозъчна перфузия. На 12-ия ден не се констатира наличие на мозъчен спазъм посредством ТКД при ВСБ от -1500 до +1200 мл/24 ч.

Фигура 36. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на тринадесетия ден



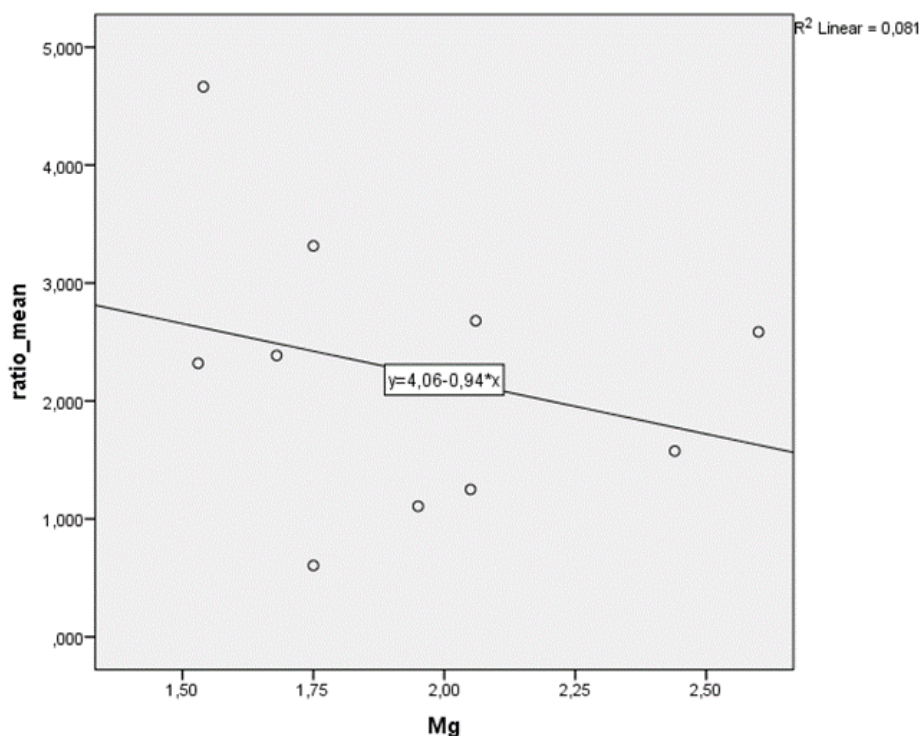
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio13	0,95	0,39	4
VSB13	600,00	1474,55	8
Correlations			
		ratio13	VSB13
ratio13	Pearson Correlation	1	-0,275
	Sig. (2-tailed)		0,725
	N	4	4
VSB13	Pearson Correlation	-0,275	1
	Sig. (2-tailed)	0,725	
	N	4	8

На фигура 36 наблюдаваме отрицателна корелация на Пийърсън (-0,275), което демонстрира по-нисък коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. На 13-ти ден не констатираме посредством ТКД наличието на мозъчен вазоспазм.

4.6. ВРЪЗКА МЕЖДУ КОЕФИЦИЕНТА НА ЛИНДЕГААРД И СЕРУМНИЯ МАГНЕЗИЙ

4.6.1. Анализи само на случаите с магнезий над 1,5

Фигура 37. Връзка между серумния магнезий и коефициента на Линдегаард при две групи от по 10 пациенти с нива на серумен магнезий над 1,5 ммол/л, при близки по стойност САН в двете групи от 92 mm Hg (± 0.7 mm Hg)

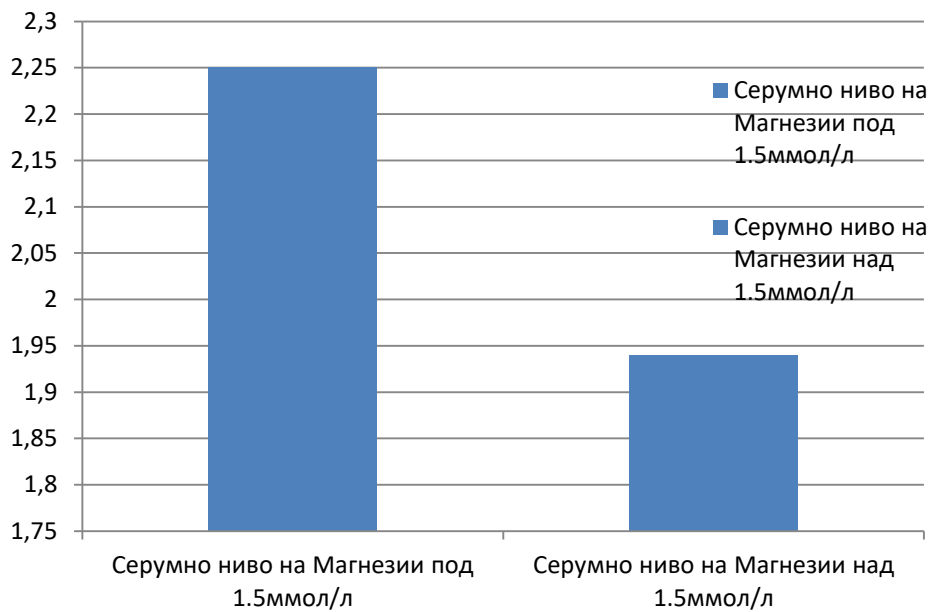


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio_mean	2,24899	1,190398	10
Mg	1,9350	,36207	10

Correlations			
		ratio_mean	Mg
ratio_mean	Pearson Correlation	1	-,285
	Sig. (2-tailed)		,425
	N	10	10
Mg	Pearson Correlation	-,285	1
	Sig. (2-tailed)	,425	
	N	10	10

При пациентите с нива на магнезия над 1,5 ммол/л, повишаването на нивата на магнезий води до понижаване на коефициента на Линдегаард при нашите пациенти при близки стойности на САН (фиг. 38). Респективно се наблюдава по-добра мозъчна перфузия с 28,5%.

Фиг. 38



4.7. ВЗАИМОВРЪЗКА МЕЖДУ КОЕФИЦИЕНТА НА ЛАНДЕРГААД И СТЕПЕН НА САХ ПО HUNT & HESS И FISHER

Таблица 16. Стойности на коефициента на Ландергаард по степени по Hunt and Hess. Корелационна зависимост

	Средна стойност на коефициента на Линдегаард					
	брой	средна стойност	стандартно отклонение	минимум	максимум	
Степени по Hunt and Hess	1	13	1,925	1,894	,490	7,643
	2	21	1,541	,967	,423	4,665
	3	6	2,034	,447	1,447	2,586
Коефициент на корелация (Спийрман)			0,188			
P стойност			0,244			

При анализ на данните се установява, че коефициента на Линдегаард е в слаба положителна корелационна зависимост със степените по Hunt and Hess. Колкото по-тежък САХ имаме по Hunt and Hess, толкова по висок коефициент на Линдегаард изследваме, респективно толкова по-лоша мозъчна перфузия наблюдаваме.

Таблица 17. Стойности на коефициента на Ландергаард по степени по Fisher

		Ratio mean		
		Count	Mean	Standard Deviation
Fisher	1	5	3,306	2,807
	2	9	1,389	,883
	3	16	1,524	,757
	4	10	1,619	,660

Таблица 18. Корелационна зависимост на коефициента на Линдегаард – Spearman тест

Correlations				
			ratio_mean	Fisher
Spearman's rho	ratio_mean	Correlation Coefficient	1,000	-,025
		Sig. (2-tailed)	.	,880
		N	40	40
	Fisher	Correlation Coefficient	-,025	1,000
		Sig. (2-tailed)	,880	.
		N	40	40

При анализ на данните се установява, че коефициентът на Линдегаард е в слаба отрицателна корелационна зависимост със степените по Fisher.

Ако се направи анализ на пациентите, които са степени 2, 3 и 4, обаче се установява, че коефициента на Линдегаард е в слаба положителна корелационна зависимост със степените по Fisher.

Извод: колкото по-изразен е аСАХ по Fisher, толкова по-изразен мозъчносъдов спазъм наблюдаваме.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Аневризъмалната спонтанна субарахноидна хеморагия (аСАХ) е мозъчно съдово заболяване, което се нарежда сред водещите причини в България за инвалидност и морталитет при сравнително млади хора в работоспособна възраст, с проява на първия инцидент средно на 55 години. Спонтанният субарахноиден мозъчен кръвоизлив се дължи в 80% от случаите на руптура на мозъчна аневризма. Аневризъмалната субарахноидна хеморагия се асоциира с висок морбидитет и морталитет. Нетретираните руптурирали мозъчни аневризми са с подчертано висок риск от повторно кървене, свързан с още по-висока инвалидност и фатален изход. Поради това лечението на руптуриралите мозъчни аневризми е задължително. Епидемиологията и ефективността от различните терапевтични процедури след аневризъмална субарахноидна хеморагия са обект на значителен брой литературни съобщения, които представят съответните демографски характеристики, рискови фактори и възможностите на съществуващите до момента терапевтични алтернативи. Аневризъмалната субарахноидна хеморагия, от друга страна, се свързва със значителни разходи на здравни ресурси, които са основа за изготвянето на здравноикономически оценки. Подобни здравно-икономически оценки и анализи са от значение при проучване влиянието на заболяването върху годишния здравен бюджет (149).

Лечението на мозъчните аневризми включва: микрохирургично клипсиране, емболизация с метални спирали, поставяне на стентове, стент-асистирано въвеждане на спирали и течни емболизиращи субстанции. Правилният терапевтичен подход значително редуцира морбидитета и морталитета от аневризъмалния субарахноиден кръвоизлив. Съществуват проучвания сравняващи ефективността и разходите на основните терапевтични методи на лечение при аневризъмална субарахноидна хеморагия: хирургични и ендоваскуларни. **Ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми е сравнително нова терапевтична алтернатива и налага провеждане на проучвания за определяне на ефективността (постигнатия здравен резултат спрямо поставената цел) и ефикасността (постигнатия резултат спрямо вложените разходи).** Различни аспекти на този нов вид лечение на мозъчните аневризми се изследват и оценяват. Сред тях най-съществени са разходите за ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми. Подобен вид проучвания са особено подходящи за условията на развиваща се страна като България с цел да се отговори на въпроса дали разходите за този вид терапевтични процедури са оправдани.

Началният опит от ендоваскуларните емболизационни процедури е бил свързан с висок морбидитет и морталитет. Основната причина за това е подборът на пациенти. Постепенно с разширяване на индикациите за прилагане на емболизационните процедури и подобрението на техниките за емболизация резултатите започват да се очертават като добри по отношение на клиничния изход, като морбидитета и морталитета по литературни данни е съответно под 9.1% и 7.8%.

Все повече се приема мнението, че съществуват аневризми, които са подходящи за емболизация и такива, които не могат да бъдат обект на тази интервенция.

Оптимизирането на интензивното лечение на САХ в реанимация е от съществено значение за благоприятния изход при пациентите. Налагането на ТКД до леглото на пациента е лесно достъпен и нискобюжетен метод за оценка на мозъчно съдовия вазоспазъм и налагане на корекции по терапията на пациента. Съвременното схващане за интензивно лечение при пациенти с аСАХ в реанимация, е че то не остава константно, а търпи корекции в зависимост от настъпилите усложнения, които се свързват в най-висока степен с развитието на мозъчен вазоспазъм. От 2018г. в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД, успешно наложихме ТКД в помощ на реаниматора при установяване на мозъчен вазоспазъм.

5.1. ОСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ТРАСКРАНИАЛНАТА ДОПЛЕРОВА ЕХОГРАФИЯ (ТКД) ЧРЕЗ ИЗМЕРВАНЕ НА КОЕФИЦИЕНТА НА ЛИНДЕРГААРД КАТО МЕТОД ЗА ВЕРИФИКАЦИЯ НА ВЪТРЕМОЗЪЧЕН СЪДОВ СПАЗЪМ ПРИ ИЗСЛЕДВАНАТА И ПРИ КОНТРОЛНАТА ГРУПА

5.1.1. Съвременни аспекти при лечението на САХ

САХ все още е тежка патология, с много висока смъртност или трайна тежка неврологична увреда. Предлагат се нови диагностични, мониторингови и терапевтични методи за откриване и лечение на вазоспазма. ТКД до леглото на пациента и проследяването на коефициента на Линдегаард се е превърнало в рутинно изследване при много западноевропейски отделения и клиники по реанимация. Въвеждането на ТКД в ОАИЛ при УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД – София, ни даде възможност лесно и с висок процент на успеваемост да измерим коефициента на Линдегаард и своевременно

да коригираме терапията на пациента. Данните от ТДК и коефициент на Линдегаард, измерен при пациентите в нашето проучване показват статистически значима разлика между групите, като свидетелстват, че при пациентите с аСАХ има наличие на мозъчносъдов спазъм. Патофизиологичното лечение на вазоспазъма налага при пациента да се поддържа по-високо перфузионно налягане чрез инфузия на катехоламини, селективен калциев антагонист и други лекарствени средства. Тези данни имат потвърдителен характер по отношение на световно въведените протоколи за профилактика на мозъчния вазоспазъм. Спешна балонна ангиопластика и артериална вазодилататорна инфузия са задължителни при предизвикано от вазоспазъма исхемично нарушение на мозъчната перфузия. Ето защо в терапевтичния алгоритъм при тези пациенти ключов момент е добрата колаборацията между анестезиолози-реаниматори, неврохирурзи и инвазивни радиолози за успешното лечение на аСАХ.

Другите методи за мониторинг на церебралния кръвен поток като СТ или MRI перфузионно сканиране, дозиране на протеин S100B, са свързани с повече време и разходи поради, което за целта на нашето проучване беше избран ТКД и коефициента на Линдегаард, като метод за установяване на мозъчен вазоспазъм.

Въпреки медицинските постижения в лечението на субарахноиден кръвоизлив (САХ) чрез интервенционалната неврорадиология, той остава потенциално опустошително заболяване с висок процент на смъртност. От проследените 40 пациента с аСАХ в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, 4 починаха по време на лечението в ОАИЛ или 10%. Най-определящо за изхода от САХ е оценката на състояние при пристигането на пациента в болницата по скалата на Световната федерация на неврохирурзите (WFNS). Късната церебрална исхемия, поради вазоспазъм и допълнителните усложнения по време на интензивното лечение повлияват съществено резултатите от терапията.

5.1.2. Диагностика на вазоспазъм

Вазоспазъм на артериалните съдове в главния мозък при ангиографско изследване се установява при 30 до 70% от пациентите след САХ вследствие на мозъчна аневризма, но се проявява с клинична симптоматика при 17 до 40% от пациентите. Предвид тези данни е важно не само да се оцени степента на стесняване на съдовете, но и церебралните хемодинамични последици от дифузията на вазоспазъм. Церебралната ангиография е златният стандарт за поставяне на диагнозата вазоспазъм. Това обаче е инвазивна процедура, която не може да бъде често повтаряща се при един и същ пациент. Ето защо транскраниалната доплерова ултрасонография (ТКД) е все по-

популярен метод в неврохирургичните интензивни отделения и дори тенденцията е за въвеждане на нови роботизирани устройства до леглото на пациента с цел изключване на субективни елементи, като опитността на провеждащия изселването. Честотата на вазоспазъм след аСАХ верифициран чрез ТКД е от порядъка на 15-35%, което кореспондира с получените от нас данни (150).

Първоначално въведена през 1982 г. от Aaslid и съавт. (151), ТКД се оказва особено ценен при скрининг, ранно откриване и оценка на развитието на вазоспазма. Стесняването на диаметъра на мозъчната артерия може да предшества клиничните симптоми с до 24-48 часа.

Данните в научната литература показват, че за поставянето на диагнозата вазоспазъм за дясната и лявата средна церебрална артерия ТКД (TCD), сравнена с церебралната ангиография, показва чувствителност 67%, специфичност – 99%, положителната прогнозна стойност (PPV) – 97%, а отрицателната прогнозна стойност (NPV) – 78%. За предната церебрална артерия чувствителността е 42%, специфичността е 76%, PPV е 56%, а NPV е 69%. Тези данни са в потвърждение и на получените от нас резултати и демонстрират, че TCD може да се използва за идентифициране на пациенти със спазъм на мозъчните артерии. За всички останали артерии TCD не е достатъчно достоверно информативен, за да може да се предвиди или изключи вазоспазъм. Важно е да се комбинира информацията, предоставена от TCD, с други прогнозни фактори за вазоспазъм, включващи главно клинична оценка и индекс на мозъчния кръвен поток, за да се получи „индекс на вероятността на вазоспазъм“ (коефициент на Лидегаард).

5.1.3. Биологичен маркер тропонин

Според Белитова. М, Карадимов. Д (152), пациентите с аневризмален субарахноидален кръвоизлив (САХ) са изложени на риск от сърдечни и белодробни усложнения: Тропонин I (сTnI), надежден маркер за миокардно увреждане, често се повишава след САХ. Изследва се стойност на (сTnI) при прогнозиране на сърдечни или белодробни усложнения и изход при пациенти със САХ. Абнормни концентрации на сTnI и лошото клинично състояние на пациента предсказват сърдечни или белодробни усложнения. Измерването на сTnI е мощен предиктор за появата на белодробни и сърдечни усложнения, но не носи допълнителна прогностична стойност за клиничния изход при пациенти с аневризмална САХ. Същия поради липсата на данни в

литературата за влияние върху данните от ТКД, не беше включен стандартно при мониторинга на нашите пациенти.

5.1.4. Лечение на вазоспазъм в ОАИЛ и превантивно лечение

Единственото доказано лечение за намаляване на появата на тежки неврологични дефицити поради церебрален артериален спазъм е селективният калциев антагонист нимодипин (Нимотоп). Тирилазад, молекула от 21-аминостероидното семейство, демонстрира непостоянни резултати, особено при пациенти от женски пол и не може да се препоръча като стандартно лечение. В няколко проучвания статините (симвастатин и правастатин) оказват положително влияние за намаляване честотата на вазоспазъма. В ограничено проспективно рандомизирано проучване на фаза II, правастатин редуцира честотата на тежък вазоспазъм с 42%, а смъртността, свързана с вазоспазъма с 83%. В допълнение, статините подобряват церебралната авторегулация след САХ (153).

В този дисертационен труд не беше включен анализ от употребата на статини, поради малката бройка пациенти с аСАХ при, които доказахме мозъчен вазоспазъм с коефициент на Линдегаард по-висок от 3.

Клазосентан, селективен антагонист на ендотелин А рецептора, е изследван в две проучвания на фаза II. Клазосентанът намалява с 50% честотата на вазоспазъм и/или тежък вазоспазъм. Провежда се фаза III на клинично изпитване (проучването CONSCIOUS-II), което цели да демонстрира подобрен резултат за пациента.

Поради клиничното проучване на молекулите и липсата им в България, в този дисертационен труд не беше включен към терапията на пациентите.

До преди няколко години профилактиката на вазоспазъма чрез контролиране на хипертония, хиперволемиа и хемодилуция ("тройна H-терапия") се считаше за стандартно лечение след аСАХ. Съвременните терапевтични насоки обаче отхвърлят хиперволемията и хемодилуцията, като методи за профилактика на мозъчния вазоспазъм. Нашето проучване има потвърдителен характер по отношение на твърдението, че хиперволемията не подобрява мозъчния вазоспазъм. Редица проспективни проучвания също не демонстрират данни за благоприятен ефект върху крайния резултат при приложение на тройната „Х” терапия, напротив, има съобщения

за мозъчен или белодробен оток поради масивно натоварване с инфузионни разтвори. В нашата група от 40 пациенти с аСАХ при тези, които са с данни за хиперволемия (Hct 0,32-0,33, положителен ВСБ за 24 ч. и по-високо от 14-16см воден стълб ЦВН), няма случаи на белодробен застои. Към момента по-скоро се препоръчва само лечение на ниските стойности на кръвно налягане и придържане към нормоволемия, което кореспондира с получените от нас данни посредством ТКД по отношение на мозъчния вазоспазъм.

Друга възможност за овладяване на вазоспазъма е артериалната инфузия на вазодилататори. Изглежда, че Milrinone е безопасен и ефективен за разширяване на спастичните мозъчни артерии (154). Поради ограничената му продължителност на действие е необходима продължителна венозна инфузия за постигане на устойчив ефект. Към датата на нашето проучване не беше наличен за употреба в България, поради което неговите предимства не бяха оценени в настоящото изследване.

Най-ефикасното ендоваскуларно лечение на церебрален вазоспазъм е ангиопластиката. Усложненията при нея включват разкъсване на артериите, артериална дисекция или тромбоемболия. Времевият период между появата на симптоми на фокална исхемия и терапевтична ангиопластика е ограничен само в рамките на 2 часа.

5.1.5 Медицински усложнения при пациенти с аСАХ в ОИАЛ

Между 40 и 79% от пациентите със САХ развиват поне едно няколко медицински усложнения по време на болничния престой в ОАИЛ. Трайно повишената температура е най-честото медицинско усложнение, следвано от анемия, хипергликемия и хипертония. С опасност за живота на пациента са усложнения, като сърдечни аритмии, белодробен оток и сепсис (154).

Увреждането на миокарда е често. При пациенти, чийто стойности на тропонин в кръвта са повишени при приемане в ОАИЛ е установено, че развитието на миокардна дисфункция на по-късен етап е налице в 5% от случаите. Тази кардиомиопатия е експериментално доказана и има връзка със симпатиково активиране и освобождаване на катехоламини по време на кървене от аневризма (155). В нашето проучване не се констатираха пациенти с кардиомиопатия след аСАХ, но трябва да се отбележи, че по

изключващи критерии случаите на пациенти с тежки циркулаторни нарушения не бяха включени в настоящия дисертационния труд.

Белодробните усложнения са сред останалите най-чести не неврологични причини за летален изход. Неврогенният белодробен оток е рядък, наличен при по-малко от 2% от пациентите. Намаленото ниво на съзнание може да е честа причина за аспирация и последваща белодробна инфекция. Важна цел на реаниматора е да се предотврати това усложнение и да се оптимизира оксигенацията на пациентите (155).

Метаболитните усложнения са свързани, както със САХ, така и със страничните ефекти от някои елементи на прилаганата терапия, отречени в съвременното лечение, като например : хемодилуцията и хирерволемията. Хипернатриемията е силно свързана с осмоларна терапия за поддържане на контролирана вътречерепна хипертония, а хипергликемията може да е резултат от изкуствено парентерално хранене и натоварване с глюкоза (156).

Целта на съвременното терапевтично поведение на пациентите със САХ в интензивно отделение е да предотвратят вторични мозъчни нарушения чрез подобряване на мозъчната перфузия и профилактика на мозъчносъдовия спазъм. ТКД е лесно приложим метод в ОАИЛ за оценка на мозъчносъдовия спазъм посредством измерването на коефициента на Линдегаард. Първата цел е лечението на медицински усложнения, особено при пациенти в тежко клинично състояние при постъпване. От 4-тия до 12-ия ден след третирането на аневризмата целта е да се следи за появата на вазоспазъм, за да се предотврати късната поява на исхемична увреда на мозъчната тъкан. Комбинация от техники, включително доплер-ултрасонография, СТ или MRI перфузионно сканиране, биомаркери и CBF мониторинг в реанимационното отделение, са необходимо условие за постигане на най-добри крайни резултати. Тяното сътрудничество на анестезиолози-реаниматори с неврорадиолози и неврохирурзи е задължително през целия престой на пациента в реанимация.

На база на достъпните наблюдения пациентите с аневризмална САХ, голям мозъчен кръвоизлив и в тежко клинично състояние имат неблагоприятна прогноза (157).

Нашите изследвания потвърждават данните, получени от други изследователи по отношение на средния леглови престой в реанимация от 12-14 дни. В УМБАЛ „Св. Иван

Рилски“ ЕАД – София, се установи среден реанимационен период на лечение от 12,4 дни. Установи се, че пациентите със аСАХ имат значително по-изразен мозъчносъдов спазъм от пациентите без САХ. Това се доказва чрез включването на контролна група от 40 пациенти, емболизирани по повод некървяла мозъчна аневризма. Въвеждането в практиката на ОАИЛ при УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД – София, на ТКД за проследяване на състоянието на пациента чрез изчисляване на коефициента на Линдегаард и уточняване на поведението при пациенти след аСАХ, показва много добра приложимост и води до по-добри терапевтични резултати. Транскраниалната доплерова ехография чрез измерване на средните артериални налягания между средната мозъчна артерия и вътрешната каротидна артерия (коефициент на Линдегаард) спомогна за разработването на терапевтичен алгоритъм, осигуряващ по-добра преживяемост и по-малко тежки неврологични усложнения.

Общи принципи на лечение на пациенти със САХ в реанимация:

Лечението в реанимация е подобно на това при всеки критично болен пациент и се фокусира върху поддържането на подходяща оксигенация и стабилна хемодинамика. Вниманието трябва да бъде насочено към поддържане на церебрална перфузия, минимизиране на риска на повторно кървене и постигане на бърза диагноза. Това представя много предизвикателства пред реанимационния екип. Аневризмалният субарахноиден кръвоизлив (аСАХ) е заболяване, свързано с висока смъртност и инвалидизация. Агресивното лечение от цялостен мултидисциплинарен екип е свързано с подобряване на резултата, но интензивното лечение на аСАХ представлява значително предизвикателство. Мултимодалният невромониторинг може се използва за откриване на вторични инсулти, преди да е настъпило необратимо увреждане. Пациенти в безсъзнание или такива с GCS под 7 точки, трябва да бъдат интубирани и вентилирани за поддържане $PaO_2 > 13,0$ kPa и $PaCO_2$ 4,5-5,0 kPa. Краткосрочно може да бъде показана умерено хипервентилация ($PaCO_2$ 4,0-4,5 kPa), ако се подозира интракраниална хипертония, напр. при наличие на хидроцефалия, разширяващ се интрапаренхимен хематом или мозъчен оток. Хипертонията е показана при лечение на САХ, въпреки че високото кръвно налягане увеличава риска от повторно кървене, докато прекомерното понижаване на кръвното налягане рискува развитие на церебрална исхемия. Екстремна хипертония трябва да се третира внимателно с краткодействащи средства, но умерено повишаване на кръвното налягане (средно АН <

90mm Hg) не изисква лечение. Поддържането на по-високо САН може да стартира веднага след успешното емболизиране на кървялата аневризма. Нимодипин интравенозно, остава медикамент на избор при профилактика на мозъчносъдов спазъм. ТКД до леглото на пациента позволява лесно и бързо мониториране на мозъчния вазоспазм и прецизира необходимостта от корекция на терапията по отношение на САН.

5.2. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА КАТЕХОЛАМИНИ ЗА ПОСТИГАНЕ НА ПО-ВИСОКО САН, КАТО МЕТОД ЗА ПРОФИЛАКТИКА НА МОЗЪЧНИЯ ВАЗОСПАЗЪМ И ОБЕКТИВНА ОЦЕНКА ОТ ИНФУЗИЯТА НА МАГНЕЗИЕВ СУЛФАТ ПРИ САХ И НЕГОВИЯ ЕФЕКТ ПРИ ВЪТРЕМОЗЪЧЕН СЪДОВ СПАЗЪМ ЧРЕЗ ТДЖ И ИЗМЕРВАНЕ НА КОЕФИЦИЕНТА НА ЛИНДЕРГААРД

5.2.1. Приложение на катехоламини, за постигане на по-високо САН, като метод за профилактика на мозъчния вазоспазм

Данните в нашето изследване показват, че употребата на катехоламини понижава коефициента на Линдергаард. Лицата, третирани с катехоламини, са с по-нисък коефициент на Линдергаард, респективно по-добра мозъчна перфузия.

Целта на интензивното лечение е увеличаване на мозъчното перфузионно налягане. Индуцираното от вазопресорите повишение на средното артериално налягане води до значително увеличение на регионалния мозъчен кръвоток и до оксигенацията на мозъчната тъкан при пациенти с аСАХ. За повечето автори средното артериално налягане (САН) трябва да се поддържа между 110-120 mm Hg, но някои автори препоръчват увеличаване на САН до 150 mm Hg (158). След анализирането на резултатите в нашето проучване при две подгрупи пациенти (със и без приложение на катехоламини) се установи, че тези с инфузия на катехоламини са със САН 95,63 mm Hg и среден коефициент на Линдегаард 1,4, докато пациентите без инфузия на катехоламини са със САН 93,62 mm Hg и среден коефициент на Линдегаард 1,85. Освен това в нашето проучване констатирахме, че при група от 21 пациенти (60,4%), която е без инфузия с катехоламини, 3-ма от пациентите са с данни за сериозен мозъчен вазоспазм. Подобни резултати са цитирани и от други автори в световната научна

литература, разглеждаща терапевтичните подходи при САХ. В хода на този дисертационен труд се постави въпроса за още по-агресивно покачване на САН до стойности от 120-130mmHg с цел превенция на мозъчния вазоспазъм. Поради липса на достатъчно опит и липса на литературни данни от България при подобен алгоритъм (САН над 120mmHg), изследователския екип прецени да работи с данни при по-ниски стойности на САН от 95-115mmHg. В бъдеще си поставяме амбициозната задача да анализираме превенцията на мозъчен вазоспазъм и при по-високи стойности на САН.

Установихме също така, че поддържането на средно артериално налягане (САН над 90 mm Hg) чрез инфузия на катехоламини , значително се подобрява мозъчносъдовия спазъм, което се потвърждава и от редица публикации в световната литература. От друга страна, поддържането на хиперволемию (над 50 мл/кг/24 ч. инфузионни разтвори, положителен ВСБ и високо ЦВН) не подобрява мозъчната перфузия при пациенти след аСАХ, като този резултат е в потвърждение на още едно съвременно схващане за бързото развитие на лечението при аСАХ в реанимация (159).

В заключение може да изтъкнем, че поддържането на САН над 90-100mmHg, чрез катехоламини, съчетано с венозна инфузия на нимодипин и нормоволемию показва най-благоприятен ефект върху мозъчносъдовата перфузия.

5.2.2. Магнезиев сулфат при САХ и неговия ефект при вътремозъчен съдов спазъм

През 2005 г. е публикувано проучването „Магнезий и ацетилсалицилова киселина при субарахноиден кръвоизлив“ (MASH-I), в което 283 пациенти между ноември 2000 г. и януари 2004 г. са рандомизирани на плацебо или непрекъснатата инфузия на магнезиев сулфат от 64 mmol/l/ден, започнат в рамките на 4 дни след САХ и продължаващ до 14 дни след оклузия на аневризмата (160). Резултатите показват тенденция към по-ограничена церебрална исхемия при пациенти, разпределени на магнезий, и подобрен общ резултат с 35% намаление на DCI (RR 0,65; 95% CI 0,40 - 1,05) и 23% намаление на лошите крайни резултати (RR 0,77; 0,54 -1,09). Средното ниво на магнезий по време на лечението е $1,47 \pm 0,32$ mmol/L, а страничните ефекти са леки и оскъдни (161). Последващ анализ предполага, че лечебният ефект на магнезия е по-голям след ендоваскуларната оклузия, отколкото след неврохирургична операция за клипсиране, което подчертава извода, че по-нататъшните изпитвания не са изложени на риск да бъдат недостатъчни, ако делът на лекуваните с ендоваскуларната терапия нараства.

През 2010 г. са публикувани резултатите от интравенозно приложение на магнезиев сулфат при аневризмален субарахноиден кръвоизлив (IMASH) (162). IMASH е фаза III, рандомизирано, клинично, международно многоцентрово проучване, което оценява ефекта на магнезиевия сулфат върху клиничния резултат на 327 пациенти с аневризмален САХ, от които 90% са в Хонконг, Китай, а останалите 10% в Австралия, като периода на проучване е от 2002 г. до 2008 г. След рандомизация се осъществява инфузия с 20 mmol магнезиев сулфат в продължение на 30 минути, последвано от инфузия на 80 mmol/ден или еквивалентен физиологичен разтвор, в рамките на 48 часа след появата на симптомите и продължава до 14 дни от деня на кръвоизлива. Средното време от САХ до началото на инфузията е било 32 ± 15 (SD) часа. Повече от 90% от пациентите са завършили поне 10 дни проучване на лекарствената инфузия. Рандомизацията е единична сляпа. Проучването цели да поддържа плазмената концентрация на магнезий в лекуваната група на два пъти по-ниско от серумното ниво, но под 2,5 mmol/L. Средните серумни концентрации на магнезий в третираната група са $1,67 \pm 0,27$ mmol/L в сравнение с $0,91 \pm 0,16$ mmol/L при контролите. Стойностите са близки до получените в нашето изследване при пациентите от УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД – София.

Делът на пациентите с 6-месечен благоприятен резултат, дефиниран като разширена скала на резултатите от Глазгоу от 5 до 8, е сходен и за двете терапевтични групи (или 1,0; 95% CI 0,7-1,6). Също така във второстепенните анализи на резултатите, включващи честотата на клиничния вазоспазъм, индекса на Бартел, модифицирания резултат на Ранкин, модифицирания индекс на Националния институт за здравен инсулт и скоростите на МСА, измерени чрез транскраниален доплер, няма значими разлики между двете групи. Малко, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване от Уестмайър показва, че поддържането на магнезиеви нива между 2 и 2.5 ммол/л, намалява настъпването на мозъчни исхемични усложнения след аневризмални САХ.

Метаанализ демонстрира, че магнезият понижава риска от късна мозъчна исхемия. Въпреки това, едно голямо мултицентрично проучване във фаза 3, проведено от Вонг, не открива съществена разлика на 6-ия месец след САХ между пациенти, третирани с магнезий, и плацебо (164). В нашето проучване пациентите с инфузия на магнезий и по-високо плазмено ниво показаха по-добра мозъчна перфузия в сравнение с подгрупа пациенти без магнезиева инфузия. Въпреки това хипотезата, че магнезият подобрява мозъчната перфузия в остър стадий на аСАХ не може да се потвърди, поради малкия брой анализирани пациенти и комплексния характер на лечение при всеки

индивид. От друга страна, не отчетохме никакви усложнения от магнезиевата инфузия, което оставя отворен въпроса по-скоро за ползите, отколкото за недостатъците при употребата му.

Въпреки че проучването е недостатъчно, резултатите не подкрепят значителна клинична полза от магнезиевата терапия при аСАХ. Възможните обяснения за разликите в резултатите между MASH-1 и IMASH са предполагаемият преобладаващ азиатски произход на включените пациенти и времевия прозорец на приложение – твърде късно или твърде кратко. В проучването MASH-1 средното начало на лечението е 28 часа и е продължило поне 2 седмици. От друга страна, постигнатата серумна концентрация на магнезий може да е твърде висока, тъй като в групата с прилагане на магнезиев сулфат по-високите концентрации на магнезий са свързани с по-лош резултат. Освен това средната серумна концентрация на магнезий от $0,91 \pm 0,16$ mmol/L в контролната група е доста висока и може да компроментира резултатите.

Хипомагнезиемия при субарахноиден кръвоизлив

По-голямата част от пациентите аСАХ развиват хипомагнезиемия в рамките на в рамките на три седмици след инцидента. Ниските магнезиеви серумни нива често присъстват при приемане в реанимация и най-вероятно са причинени от вътреклетъчно изместване на магнезиевите йони. Вътреклетъчните нива на Mg^{2+} наистина са повишени при САХ. Въпреки това, 90% от вътреклетъчния Mg^{2+} е комплексиран с АТФ и увеличаването на вътреклетъчния Mg^{2+} по време на исхемия може също да бъде резултат от освобождаването на Mg^{2+} от този комплекс. АТФ се свързва с Mg^{2+} асоциирана константа 4, докато афинитетът на свързване с АДФ е около 2 пъти по-малък. Цитозолната и митохондриалната концентрация на Mg^{2+} ще е по-висока в клетки с лошо енергийно състояние и по-малко АТФ. Увеличението на вътреклетъчния Mg^{2+} е по-малко, отколкото може да се очаква от използването на АТР, вероятно поради изчезване на Mg^{2+} чрез свързване с други клетъчни компоненти. Хипомагнезиемията, развила се по-късно в хода на аСАХ, също може да бъде причинена от бъбречна загуба при критично болни пациенти.

Намалената наличност и последващото намаление на извънклетъчния Mg^{2+} след аСАХ води до значително увеличаване на вътреклетъчния свободен Ca^{2+} в мозъчните съдови мускулни клетки. Това може да доведе до церебрално микроваскуларно стесняване, последвано от възпалителен отговор, предизвиквайки увреждане на

съдовата гладка мускулатура, увреждане на ендотелни и невронални клетки. Освен това хипомагнезиемията води до намалено освобождаване на ендотелен NO, което може да индуцира вазоконстрикция. Всичко по-горе поражда концепцията за причинно-следствената връзка между намалената наличност на магнезий и развитието на свързан с вазоспазма DCI.

5.3. ОПТИМАЛНА СЕРУМНА КОНЦЕНТРАЦИЯ НА МАГНЕЗИЙ ЗА НЕВРОЗАЩИТА

При животински модели с DCI са открити данни за ефект на доза-отговор, с оптимални серумни магнезиеви концентрации от приблизително 1,40 до 1,50 mmol/l (163).

Средното ниво на серумния магнезий от 1,47 mmol/L, постигнато в MASH-1 изследването, е близо до предложеното оптимално ниво на серумния магнезий за постигане на максимална неврозащита. В подпроучване, проведено при пациенти със серумна концентрация на магнезий $\geq 1,10$ mmol/L, не е открита линейна връзка между нивата на серумния магнезий и намаляване на риска за DCI (164). Терапията с магнезиев сулфат води до стабилно намаляване на риска от DCI в широк диапазон от постигнати серумни концентрации на магнезий и следователно стриктното титриране на дозата не изглежда необходимо, въпреки че концентрации под 1,28 mmol/l могат да намалят ефекта върху DCI. Рисковете са по-високи при пациенти с концентрации на магнезий над 75-ия перцентил (1,62 mmol/l) или с лош резултат от 4,9 (95% CI 1,2 до 19,7) при пациенти със серумна концентрация над 1,62 mmol/L в сравнение с най-нисък квантил (1,10-1,28 mmol/L).

Целта на проучването IMASH е да се постигне плазмена концентрация на магнезия, която е два пъти по-ниска от серумното ниво със средна концентрация на магнезий в серума при групата на лечение от $1,67 \pm 0,27$ mmol/L, което може да е с отрицателен ефект върху клиничния резултат. Разбира се, оптимална невропротективна концентрация на серумен магнезий може да се потвърди само ако настоящите големи изпитвания покажат, че магнезиевата терапия е ефективна. Тези стойности на серумния магнезий бяха и таргетни в нашето проучване.

В заключение, магнезият е обещаващ агент за предотвратяване на появата на забавена церебрална исхемия и за подобряване на резултата при пациенти с aCAH. Понастоящем доказателствата са недостатъчни и са необходими по-големи

рандомизирани контролирани проучвания, за да се определи безопасността и ефикасността на инфузията на магнезиев сулфат, преди тя да бъде препоръчана за пациенти с аневризмална САХ. Понастоящем се провежда голямо проучване на фаза III, което се надява да даде категорични доказателства дали лечението с магнезий е резултатно при пациенти с аСАХ.

Вероятно е разумно да се поддържа серумният магнезий във високо нормалните граници, напр. 1.0 до 1.5mmol/l, след аСАХ за предотвратяване на свързаните с хипомагнезиемия неврологични и сърдечни усложнения. Магнезиевата терапия може да се счита за безопасна алтернатива на морфина при лечението на главоболие (165). Наблюденията ни върху нашите пациенти потвърди субективното намаляване на главоболието при групата с магнезиева инфузия. В случай че магнезиевата терапия се счита за средство за подобряване на резултатите, целевите нива на магнезий в серума вероятно са около 1,4 mmol/l и по-добре да не надвишават 1,6 mmol/l.

Поддържането на умерена хипермагнезиемия (над 1,5 мол/л) при нашите пациенти оказва благоприятен ефект върху мозъчносъдовия спазъм и главоболието, без да се наблюдават странични ефекти от приложението му, въпреки че ефектът му е все още дискуссионен поради малкото на брой обследвани пациенти и малкото научни публикации по тази тема.

5.4. ПРЕДОПЕРАТОВНО НАСИЩАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С АНТИАГРЕГАНТИ

Четири хиляди седемстотин и един пациент са диагностицирани в Масачузетската обща болница и Болница Бригъм в САЩ между 1990 и 2016 г. с 6411 неруптурирани и руптурирани сакуларни интракраниални аневризми. Извършени са еднопроменливи и многопроменливи логистични регресионни анализи, за да се определи връзката между аневризмалния субарахноиден кръвоизлив и употребата на аспирин, включително дозата на аспирин. Обратното претегляне на вероятността, използвайки оценки за склонност, е било използвано за коригиране на потенциалните разлики в базовите характеристики между случаите и контролите. Бяха извършени допълнителни анализи за изследване на връзката между употребата на аспирин и повторното кървене преди лечението.

Резултатите от мултивариантния анализ с претегляне на оценката за склонност показват, че употребата на аспирин [съотношение на шансовете (OR) 0,60, 95% доверителен интервал (CI) 0,45–0,80] се свързва със значително с намален риск от разкъсване на вътречерепни аневризми. Наблюдавана е значителна обратна връзка

доза/отговор между дозата на аспирин и аневризъмния субарахноиден кръвоизлив (OR 0,65, 95% CI 0,53–0,81). Обратно, има значителна връзка между употребата на аспирин и повишен риск от повторно кървене преди лечението (OR 8,15, 95% CI 2,22–30,0).

Заключенията в това голямо проучване са, че терапията с аспирин при диагностициране е свързана със значително намален риск от субарахноиден кръвоизлив, с обратна връзка доза/отговор сред употребяващите аспирин. Въпреки това, след като е настъпила руптура на аневризма, аспиринът се свързва с повишен риск от повторно кървене преди лечението (166).

Може да се направи заключението, че рискът от повторно кървене при нашите пациенти в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ София, които са получили антиагреганти е бил теоретично реален, но въпреки това при нашите пациенти средно седем часа от приема на антиагреганти и извършването на емболизацията не настъпва повторно кървене. Контролните образни изследвания не показват и следоперативни усложнения, като например мозъчна исхемия или постоперативна хеморагия.

В редките случаи, в които се налага даването на антиагреганти при пациенти с остър аСАХ, е необходимо стриктното мониториране на пациента в реанимация и „изострена бдителност“ от страна на реаниматора за евентуално влошаване в състоянието на пациента. Поради, което предлагаме в глава „Приложение“ на този дисертационен труд, терапевтичен алгоритъм с антиагреганти преди емболизиране при аСАХ.

Ежедневното измерване на коефициента на Линдегаард чрез транскраниална доплерова ехография позволява в динамика, анестезиологът да проследи и наложи корекции в терапевтичния алгоритъм при пациенти след аСАХ, лекувани в интензивно отделение.

VI. ИЗВОДИ

1. Стойностите на коефициента на Линдегаард, като метод за верификация на мозъчен спазъм след аСАХ са по-малки при пациентите получили катехоламинава инфузия в ОИАЛ. По-ниските стойности на Линдегаард измерен посредством ТКД демонстрират по-добра мозъчна перфузия при пациентите на инотропна поддръжка след аСАХ.
2. При пациентите с по-високо средно артериално налягане (САН) се констатира по-добра мозъчносъдова перфузия, респективно по-нисък коефициент на Линдегаард. Повишаването на средното артериално налягане се асоциира с намаляване на коефициента на Линдегаард. Това е валидно както за средните стойности (усреднени за целия период) на средното артериално налягане и на коефициента на Линдегаард, така и за всеки отделен ден.
3. Пациентите с плазмени нива на магнезия над 1,5 mmol/l демонстрират понижаване на коефициента на Линдегаард при близки по стойност САН ($92 \pm 0,7$ mmHg). Респективно пациентите, получавали магнезий, имат по-добра мозъчна перфузия установена посредством ТКД.
4. Хиперволемията (БСВ +500-2000мл/24ч.) сама по себе си не демонстрира положителен ефект по отношение на мозъчния вазоспазъм измерен посредством ТКД.

VII. НАУЧНИ ПРИНОСИ

С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път е въведена в България транскраниалната доплерова ехография за обективна оценка на мозъчносъдовия спазъм след остър аСАХ в ОАИЛ.
2. За първи път описваме Стандарт в интензивното лечение, който оценява мозъчносъдовия спазъм при пациенти с аСАХ в предоперативния и следоперативен период.
3. За първи път в България техниката на ТКД до леглото на пациента е изцяло овладяна от специалисти по анестезиология и интензивно лечение.

С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Нашето проучване има потвърдителен характер, свързан с приложението на магнезиев препарат, при пациенти с аСАХ в България за подобряване на мозъчната перфузия.
2. Принос с потвърдителен характер е доказани от нас положителния ефект от употребата на катехоламини с цел поддържане на по-високо САН за профилактика на мозъчен вазоспазъм.
3. Проучването не доказва ползата от терапията с хиперволемиа и хемодилуция при пациенти с аСАХ.
4. Проучването поставя предизвикателния въпрос за риска и предимствата пред реаниматора от предоперативното насищане с антиагреганти на пациентите в ОАИЛ с аСАХ. Предложи се терапевтичен протокол на базата на клиничните случаи от УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ ЕАД – София.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации на български език:

Монов. Д. ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СУБАРАХНОИДЕН КРЪВОИЗЛИВ, РОЛЯ НА ДОПЛЕРОВАТА ЕХОГРАФИЯ, ПРИЛОЖЕНИЕТО НА КАТЕХОЛАМИНИ, ИНФУЗИЯ С МАГНЕЗИЕВ ПРЕПАРАТ. ВЗАИМОВРЪЗКА МЕЖДУ ВОДНОЕЛЕКТРОЛИТНИЯ БАЛАНС И МОЗЪЧНАТА ПЕРФУЗИЯ. КОРЕЛАЦИЯ МЕЖДУ ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ЛЕЧЕНИЕ В РЕАНИМАЦИЯ И СМЪРТНОСТ. Списание: Анестезиология и интензивно лечение 2020, 49(2), стр. 12-16

Монов. Д, Янков. Д, Фердинандов, Д. КОРЕЛАЦИЯ НА СРЕДНОТО АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ, НИВАТА НА СЕРУМНИЯ МАГНЕЗИЙ, ИНФУЗИЯТА НА КАТЕХОЛАМИН, ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛИТНИЯ БАЛАНС И ТЕЖЕСТТА НА ЦЕРЕБРАЛНИЯ ВАЗОСПАЗЪМ СЛЕД АНЕВРИЗМЕН СУБАРАХНОИДАЛЕН КРЪВОИЗЛИВ. Списание: Анестезиология и интензивно лечение 2020, 49(4), стр. 8-11

Публикация с импакт фактор:

Matanov, S., Sirakova, K., Chupetlovksa, Monov D, K., Karakostov, V., Sirakov, S. Flow Diversion for the Management of Ruptured Intracranial Arterial Infundibular Dilatation: Proof of Principle and Therapeutic Protocol. *Frontiers in Neurology*
doi: 10.3389/fneur.2022.913879.

IX. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*. 2015 Aug 31;19(1):309. doi: 10.1186/s13054-015-1036-0.
2. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, et al. Cause-specific mortality of 1-year survivors of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):481-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fb5.
3. Psychogios K, Tsivgoulis G. Subarachnoid haemorrhage, vasospasm, and delayed cerebral ischemia. Prevention, effective monitoring, and early detection are the keys to successful management after subarachnoid haemorrhage. *Practical Neurology*, Jan 2019, 37-49.
4. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009 Mar;31(2):151-8. doi: 10.1179/174313209X393564.
5. Diring MN. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):432-40. doi: 10.1097/CCM.0b013e318195865a.
6. Yasuda SU, Tietze KJ. Nimodipine in the treatment of subarachnoid hemorrhage. *DICP*. 1989 Jun;23(6):451-5. doi: 10.1177/106002808902300602.
7. Danière F, Gascou G, Menjot de Champfleury N, Machi P, Leboucq N, Riquelme C, Ruiz C, Bonafé A, Costalat V. Complications and follow up of subarachnoid hemorrhages. *Diagn Interv Imaging*. 2015 Jul-Aug;96(7-8):677-86. doi: 10.1016/j.diii.2015.05.006.
8. Бъчваров. Ч. Ендоваскуларно лечение на руптурирани интракраниални мозъчни аневризми, артериовенозни малформации и каротидо-кавернозни фистули. Дисертационен труд МУ – Варна, 2016.
9. Van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, Feb 2001, 124(2):249-278, <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.249>
10. Subarachnoid hemorrhage. T Yanagihara, DG Piepgras, JLD Atkinson (Eds), Informa Healthcare; 1st edit, 1997, 584 p.
11. Stauning AT, Eriksson F, Benndorf G et al. Mortality among patients treated for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Eastern Denmark 2017-2019. *Acta Neurochirurgica* 2022;164, 2419-2430.

12. Sheehan TO, Davis NW, Peach BC et al. Hospital Characteristics and Mortality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosci Nurs*. 2021 Feb 1;53(1):2-4. doi: 10.1097/JNN.0000000000000549.
13. Calviere L, Gathier CS, Rafiq M et al. Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Two Centers Using Different Blood Pressure Management Strategies. *Front Neurol*, 2022 Feb 21;13:836268. doi: 10.3389/fneur.2022.836268. eCollection 2022.
14. Van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJGM et al. Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke*, 2015;46:2100-2106. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010037>.
15. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 1996 Apr;27(4):625-9. doi: 10.1161/01.str.27.4.625.
16. De Rooij N, Linn F, Van der Plas J et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(12): 1365-1372.
17. Gaist D, Pedersen L, Cnattingius S, Sørensen HT. Parity and risk of subarachnoid hemorrhage in women: a nested case-control study based on national Swedish registries. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):28-32. doi: 10.1161/01.STR.0000105933.16654.B4.
18. Nakagawa T, Hashi K. The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*, 1994, 80: 217- 223.
19. Inagawa T. Prevalence of cerebral aneurysms in autopsy studies: a review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2022 Aug;45(4):2565-2582. doi: 10.1007/s10143-022-01783-7.
20. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, O'Fallon WM. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*. 1987 Jan;66(1):23-9. doi: 10.3171/jns.1987.66.1.0023.
21. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3.
22. Moawad H. Subarachnoid Hemorrhage Overview. Medically reviewed. By Kristeen Moore and Kirsten Nunez — Updated on December 3, 2021.

23. Waweru P, Gatimu SM. Mortality and functional outcomes after a spontaneous subarachnoid haemorrhage: A retrospective multicentre cross-sectional study in Kenya. *PLoS One*. 2019 Jun 12;14(6):e0217832. doi: 10.1371/journal.pone.0217832.
24. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968 Jan;28(1):14-20. doi: 10.3171/jns.1968.28.1.0014
25. Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *West J Emerg Med*. 2019 Mar;20(2):203-211. doi: 10.5811/westjem.2019.1.37352.
26. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Jul 18;343:d4277. doi: 10.1136/bmj.d4277.
27. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):387-96. doi: 10.1056/NEJMra052732.
28. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980 Jan;6(1):1-9. doi: 10.1227/00006123-198001000-00001.
29. Thabet AM, Kottapally M, Hemphill JC 3rd. Management of intracerebral hemorrhage. *Handb Clin Neurol*. 2017; 140:177-194. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00011-8.
30. Brain aneurysm: What happens during a brain hemorrhage? Created: November 29, 2018; Next update: 2021.
31. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Pihlsgård M et al. Prognosis of Intracerebral Hemorrhage Related to Antithrombotic Use an Observational Study from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). 2021;(10): 52:966-97410. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030930> Stroke.
32. Togha M, Bakhtavar K. Factors associated with in-hospital mortality following intracerebral hemorrhage: a three-year study in Tehran, Iran. *BMC Neurol*. 2004 Jun 14; 4:9. doi: 10.1186/1471-2377-4-9.
33. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005 Mar;62(3):410-6. doi: 10.1001/archneur.62.3.410.
34. Liu Q, Yang Y, Yang J et al. Rebleeding of Ruptured Intracranial Aneurysm After Admission: A Multidimensional Nomogram Model to Risk Assessment. *Front Aging Neurosci*. 2021 Sep 1; 13:692615. doi: 10.3389/fnagi.2021.692615.

35. Brain aneurysm: Diagnosis and Treatment, Mayo Clinic 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-aneurysm/diagnosis-treatment/drc-20361595>
36. Garg R, Bar B. Systemic Complications Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Jan;17(1):7. doi: 10.1007/s11910-017-0716-3.
37. M Lindberg, K A Angquist, H Fodstad, K Fugl-Meyer, A R Fugl-MeyerSelf. Prevalence of disability after subarachnoid hemorrhage, with special emphasis on return to leisure and work. doi: 10.3109/02688699209023787.
38. Christensen B. Glasgow Outcome Scale. Updated: Apr 17, 2018. Достъпно на: <https://emedicine.medscape.com/article/2172503-overview>
39. Tjoumakaris SI. World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Grading: Updated. Apr 18, 2019.
40. Christensen B. Modified Rankin Scale Updated: Jun 10, 2022. Достъпно на: <https://emedicine.medscape.com/article/2172455-overview>
41. Slonimsky E, Ouyang T, Upham K et al. A Quantitative Subarachnoid Hemorrhage Grading System, Including Supratentorial and Infratentorial Cisterns, With Multiplanar Computed Tomography Reformations. *Cureus.* 2022 Jul 19;14(7): e27025. doi: 10.7759/cureus.27025.
42. Sugawara T, Ayer R, Jadhav V, Zhang JH. A new grading system evaluating bleeding scale in filament perforation subarachnoid hemorrhage rat model. *J Neurosci Methods.* 2008 Jan 30;167(2):327-34. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.08.004.
43. Cistern B. The state of the basal cisterns, midline shift, and presence of traumatic mass lesions are well established as factors affecting the outcome. *Handbook of Clin Neurol,* 2013.
44. Miller TS, Altschul D, Baxi N et al. Comparison of the Prevalence of Ruptured and Unruptured Cerebral Aneurysms in a Poor Urban Minority Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Oct;26(10):2287-2293. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.012.
45. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 1990 Dec;34(6):361-5. doi: 10.1016/0090-3019(90)90237-j.
46. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 May;159(5):811-821. doi: 10.1007/s00701-017-3142-z.

47. Sonwalkar HA, Gupta AK, Purkayastha S et al. Takayasu arteritis with multiple intracranial aneurysms. A case report. *Interv Neuroradiol.* 2004 Sep 30;10(3):249-52. doi: 10.1177/159101990401000307.
48. Thomas L. Why Women are More Likely to have Brain Aneurysm than Men? BAF MAY 05, 2020.
49. Davis JL. Smoking Linked with Deadly Brain Aneurysms. WEBMD
50. Zuurbier C, Greving JP, Rinkel G, Ruigrok YM. Higher risk of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in siblings of families with intracranial aneurysms. *Eur Stroke J.* 2020 Mar;5(1):73-77. doi: 10.1177/2396987319868048.
51. Lee JS, Park IS, Park KB et al. Familial intracranial aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008 Sep;44(3):136-40. doi: 10.3340/jkns.2008.44.3.136.
52. Stokes M. Brain Artery Aneurysm. Physical management in neurological rehabilitation: 2nd edition. 2004.
53. Suarez JJ, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2006 Jan 26;354(4):387-96. doi: 10.1056/NEJMra052732.
54. Becske T. Subarachnoid Hemorrhage Treatment & Management. *Drugs & Diseases, Neurology Updated:* Dec 07, 2018.
55. Sokolowskia JD, Chena C-J, Soldozy S et al. Nimodipine after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Fourteen-day course for patients that meet criteria for early hospital discharge. *Clin. Neurol and Neurosurg,* 2021,200, 106299.
56. Rank W. Using nimodipine for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Nursing.* 2014 Jan;44(1):67. doi: 10.1097/01.NURSE.0000438705.89850.21.
57. Rabinstein AA. Antifibrinolytics in subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):74-75. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32636-2.
58. Rinkel GJE, Prins NEM, Algra A. Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Patients on Anticoagulant Treatment. *Stroke.* 1997; 28:6-9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.1.6>
59. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;2007(4):CD006184. doi: 10.1002/14651858.CD006184.pub2.
60. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982 Dec;57(6):769-74. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.

61. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P et al. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke*. 1996 Dec;27(12):2197-203. doi: 10.1161/01.str.27.12.2197.
62. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2008; 42:167-73. doi: 10.1017/S0265021507003341.
63. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1988; 42:81-4. doi: 10.1007/978-3-7091-8975-7_16.
64. Malhotra K, Connors JJ, Lee VH, Prabhakaran S. Relative changes in transcranial Doppler velocities are inferior to absolute thresholds in prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23:31-36.
65. Paredes I, Castaño AM, Cepeda S, et al. The effect of cranioplasty on cerebral hemodynamics as measured by perfusion computed tomography and doppler ultrasonography. *J Neurotrauma*. 2016 Sep 1;33(17):1586-97. doi: 10.1089/neu.2015.4261.
66. Clare K, Stein A, Cooper J et al. E-037 Robotic transcranial doppler use aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a safety and efficacy study. *J Neurointerv Surg*, 2020 <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-SNIS.73>.
67. Clare K, Stein A, Damodara N et al. Safety and efficacy of a novel robotic transcranial doppler system in subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep*. 2022 Feb 10;12(1):2266. doi: 10.1038/s41598-021-04751-1.
68. Knipe H. Cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage. 23 Jun 2022. <https://doi.org/10.53347/rID-4534>.
69. Campe C, Neumann J, Sandalcioglu IE et al. Vasospasm and delayed cerebral ischemia after uneventful clipping of an unruptured intracranial aneurysm - a case report. *BMC Neurol*. 2019 Sep 16;19(1):226. doi: 10.1186/s12883-019-1458-4.
70. Westin GG. Lindegaard ratio. 20 Dec 2021. Доступно на: <https://radiopaedia.org/articles/lindegaard-ratio>
71. Inamasu J, Sugimoto K, Yamada Y et al. The role of catecholamines in the pathogenesis of neurogenic pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Dec;154(12):2179-84; discussion 2184-5. doi: 10.1007/s00701-012-1515-x.
72. Laskowitz DT, Kolls BJ. Neuroprotection in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl): S79-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595090.

73. Hall B, Parker D Jr, Carhuapoma JR. Thrombolysis for intraventricular hemorrhage after endovascular aneurysmal coiling. *Neurocrit Care*. 2005;3(2):153-6. doi: 10.1385/NCC:3:2:153.
74. Chung DY, Mayer SA, Rordorf GA. External Ventricular Drains After Subarachnoid Hemorrhage: Is Less More? *Neurocrit Care*. 2018 Apr;28(2):157-161. doi: 10.1007/s12028-017-0443-2.
75. Zhu RL, Chen ZJ, Li S et al. Statin-treated patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 May;20(10):2090-8.
76. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14(1): R23. doi: 10.1186/cc8886.
77. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ et al. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004583. doi: 10.1002/14651858.CD004583.pub2.
78. Messmer K. Hemodilution. *Surg Clin North Am*. 1975 Jun;55(3):659-78. doi: 10.1016/s0039-6109(16)40641-9.
79. Seder DB, Mayer SA. Critical care management of subarachnoid hemorrhage and ischemic stroke. *Clin Chest Med*. 2009 Mar;30(1):103-22, viii-ix. doi: 10.1016/j.ccm.2008.11.004.
80. Sabouri M, Rahmani P, Rezvani M et al. The effect of irrigation of intracisternal papaverine on cerebral blood flow in subarachnoid hemorrhage. *Adv Biomed Res*. 2013 Jun 29; 2:45. doi: 10.4103/2277-9175.114184.
81. Chen T, Carter BS. Role of magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage management: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Asian J Neurosurg*. 2011 Jan;6(1):26-31. doi: 10.4103/1793-5482.85632.
82. Suzuki S, Sato M, Ota S et al. Intraarterial colforsin may improve the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective study. *World Neurosurg*. 2012 Sep-Oct;78(3-4):295-9. doi: 10.1016/j.wneu.2011.10.046.
83. Zubkov AY, Wijdicks EF. Antiepileptic drugs in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Rev Neurol Dis*. 2008 Fall;5(4):178-81.
84. Mazeraud A, Robba C, Reborja P et al. Acute Distress Respiratory Syndrome After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Impact on the Outcome in a Large Multicenter, Retrospective Cohort. *Neurocrit Care*. 2021 Jun;34(3):1000-1008. doi: 10.1007/s12028-020-01115-x.

85. Hoffman WE, Wheeler P, Edelman G et al. Hypoxic brain tissue following subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):442-6. doi: 10.1097/00000542-200002000-00026.
86. Towner JE, Rahmani R, Zammit CG et al. Mechanical ventilation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and recommendations. *Crit Care*. 2020 Sep 24;24(1):575. doi: 10.1186/s13054-020-03269-8.
87. Ahmadian A, Mizzi A, Banasiak M et al. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage. *Heart Lung Vessel*. 2013;5(3):168-78.
88. Saramma P, Menon RG, Srivastava A, Sarma PS. Hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Implications and outcomes. *J Neurosci Rural Pract*. 2013 Jan;4(1):24-8. doi: 10.4103/0976-3147.105605.
89. Takeuchi S, Kumagai K, Toyooka T et al. Intravenous Hydrogen Therapy with Intracisternal Magnesium Sulfate Infusion in Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2021 Jan;52(1):20-27. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031260.
90. Cláudio do Amaral A, Stefanini E, Manzo G. Fibrinolytics: indications and treatment of hemorrhagic complications. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2018;28(4):421-7
91. Lu X, Ji C, Wu J et al. Intrathecal Fibrinolysis for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Evidence from Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Front Neurol*. 2019 Aug 19; 10:885. doi: 10.3389/fneur.2019.00885.
92. Hijdra A, Braakman R, Van Gijn J et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke*. 1987 Nov-Dec;18(6):1061-7. doi: 10.1161/01.str.18.6.1061.
93. Tenny S, Thorell W. Cerebral Salt Wasting Syndrome. 2022 Feb 21. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
94. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3314-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239.
95. Lee SJ, Jang SH. Hypothalamic injury in spontaneous subarachnoid hemorrhage: a diffusion tensor imaging study. *Clin Auton Res*. 2021 Apr;31(2):321-322. doi: 10.1007/s10286-020-00747-5.
96. Chen S, Li Q, Wu H et al. The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:858496. doi: 10.1155/2014/858496.
97. Serrone JC, Wash EM, Hartings JA et al. Venous thromboembolism in subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2013 Dec;80(6):859-63. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.012.

98. Bagley C Jr. Blood in the cerebrospinal fluid: Resultant functional and organic alterations in the central nervous system. AO experimental data. *Arch Surg*, 1928, 17:18-38. doi:10.1001/archsurg.1928.01140070021002
99. Vale F, Bradley E, Fisher W 3rd: The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg*, 1997, 86: 462-466.
100. Choi KS, Chun HJ, Yi HJ et al. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009 Aug;46(2):93-8. doi: 10.3340/jkns.2009.46.2.93.
101. Freeman WD. The Double-Edged Sword of Seizures and Nonconvulsive Status Epilepticus on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Outcomes. *Neurocrit Care*. 2022 Jun;36(3):699-701. doi: 10.1007/s12028-022-01490-7.
102. Locksley HB, Sahs AL, Sandler R. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. 3. Subarachnoid hemorrhage unrelated to intracranial aneurysm and A-V malformation. A study of associated diseases and prognosis. *J Neurosurg*. 1966 Jun;24(6):1034-56. doi: 10.3171/jns.1966.24.6.1034.
103. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998 May;50(5):1413-8. doi: 10.1212/wnl.50.5.1413.
104. Tindall G, Odom G. Saccular aneurysms of the brain. Surgical treatment, in Vinken P, Bruyn G(eds): *Handbook of Clinical Neurology. Vascular Diseases of the Nervous System, Part II*. Amsterdam: North-Holland, 1972, 12: 205-226.
105. Loughheed W, Marshall B. Management of aneurysms of the anterior circulation by intracranial procedures, in Youmans JR (ed): *Neurological Surgery: A comprehensive reference Guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems*. Philadelphia: WB Saunders, 1973, 2: 731-767.
106. Papo I, Bodosi M, Doczi T. Intracerebral haematomas from aneurysm rupture: their clinical significance. *Acta Neurochir*, 1987, 89: 100-105.
107. Wheelock B, Weir B, Watts R et al. Timing of surgery for intracerebral hematomas due to aneurysm rupture. *J Neurosurg*, 1983, 58:476-481.
108. Lu H, Xue G, Li S et al. An accurate prognostic prediction for aneurysmal subarachnoid hemorrhage dedicated to patients after endovascular treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jun 1; 15:17562864221099473. doi: 10.1177/17562864221099473.
109. Ashley WW Jr. Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage Clinical Presentation. Updated: Sep 12, 2022.

110. Huang RQ, Jiang FG, Feng ZM, Wang TY. Nicardipine in the treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a meta-analysis of published data. *Acta Neurol Belg*. 2013 Mar;113(1):3-6. doi: 10.1007/s13760-012-0142-x.
111. Dorhout Mees SM, Algra A, Wong GK et al. Early Magnesium Treatment After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3190-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010575.
112. Белитова, М. Карадимов, Д. Neuroanesthesia - Does the choice of anesthetic agents matter? Part I - Intracranial hypertension, inadequate intraoperative brain relaxation. (2010) *Anaesthesiology and Intensive Care*, 40 (1), pp. 32-37.
113. Белитова, М. Карадимов, Д. Neuroanesthesia - Does the choice of anesthetic agents matter? Part II - Intraoperative neurophysiologic monitoring. (2010) *Anaesthesiology and Intensive Care*, 40 (2), pp. 8-13.
114. Lee K, Choi HA, Edwards N et al. Perioperative critical care management for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Korean J Anesthesiol*. 2014 Aug;67(2):77-84. doi: 10.4097/kjae.2014.67.2.77.
115. Flower O, Hellings S. Sedation in traumatic brain injury. *Emerg Med Int*. 2012; 2012:637171. doi: 10.1155/2012/637171.
116. Foroutan A, Jaffa M, Patel N et al. Steroids have mild transient effects on headache in patients with Subarachnoid Hemorrhage (4962). *Neurology* Apr 2020, 94 (15 Supplement) 4962.
117. White P, Macpherson R, Sellar R. The use of CT angiography in acute subarachnoid haemorrhage in Eastern Scotland. *Scott Med J*. 2009 Nov;54(4):20-3. doi: 10.1258/rsmsmj.54.4.20.
118. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M et al. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):981-6. doi: 10.1161/01.STR.0000257964.65743.99.
119. Towner JE, Rahmani R, Zammit CG et al. Mechanical ventilation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and recommendations. *Crit Care*. 2020 Sep 24;24(1):575. doi: 10.1186/s13054-020-03269-8.
120. Minhas JS, Moullaali TJ, Rinkel GJE, Anderson CS. Blood Pressure Management After Intracerebral and Subarachnoid Hemorrhage: The Knowns and Known Unknowns. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1065-1073. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036139.

121. Yousef KM, Crago E, Chang Y et al. Vasopressor Infusion After Subarachnoid Hemorrhage Does Not Increase Regional Cerebral Tissue Oxygenation. *J Neurosci Nurs.* 2018 Aug;50(4):225-230. doi: 10.1097/JNN.0000000000000382.
122. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* 2011 Sep;15(2):211-40. doi: 10.1007/s12028-011-9605-9.
123. Dooling E, Winkelman C. Hyponatremia in the patient with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs.* 2004 Jun;36(3):130-5. doi: 10.1097/01376517-200406000-00003.
124. Kunze E, Lilla N, Stetter C et al. Magnesium Protects in Episodes of Critical Perfusion after Aneurysmal SAH. *Transl Neurosci.* 2018 Sep 1; 9:99-105. doi: 10.1515/tnsci-2018-0016.
125. DiNicolantonio JJ, Liu J, O'Keefe JH. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Heart.* 2018 Jul 1;5(2): e000775. doi: 10.1136/openhrt-2018-000775.
126. Saver JL, Starkman S. Magnesium in clinical stroke. UCLA Stroke Center and Department of Neurology, University of California, Los Angeles.
127. Mercieri M, De Blasi RA, Palmisani S et al. Changes in cerebrospinal fluid magnesium levels in patients undergoing spinal anaesthesia for hip arthroplasty: does intravenous infusion of magnesium sulphate make any difference? A prospective, randomized, controlled study, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 2012;109(2)208-215, <https://doi.org/10.1093/bja/aes146>
128. Dibaba DT, Xun P, Song Y et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutrition* 106(3): ajcn155291 DOI:10.3945/ajcn.117.155291
129. Eisenbud E, LoBue CC. Hypocalcemia after therapeutic use of magnesium sulfate. *Arch Intern Med.* 1976 Jun;136(6):688-91.
130. Dorhout Mees SM. MASH-II study group. Magnesium in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (MASH II) phase III clinical trial MASH-II study group. *Int J Stroke.* 2008 Feb;3(1):63-5. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00168.x.
131. Vrsajkov V, Mančić N, Galešev M, Glišić D. Correlation of hyponatremia, leukocytosis, hypomagnesemia and fever after SAH with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Intensive Care Med Exp.* 2015 Oct 1;3(Suppl 1): A783. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A783.

132. Wong GK, Kwok R, Tang K, et al. Effects of magnesium sulfate infusion on cerebral perfusion in patients after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir Suppl.* 2010a; 106:133-135.
133. Whitfield PC, Kirkpatrick P. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Version published: 23 April 2001 Version history <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001697>
134. Baltasvias GS, Byrne JV, Halsey J et al. Effects of timing of coil embolization after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on procedural morbidity and outcomes. *Neurosurgery.* 2000 Dec;47(6):1320-9; discussion 1329-31.
135. Le Roux P, Elliott J, Downey L, et al. Improved outcome after rupture of anterior circulation aneurysms: a retrospective 10-year review of 224 good-grade patients. *J Neurosurg,* 1995, 83: 394- 402.
136. Saiveland H, Hillman J, Brandt L et al. Overall outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A prospective study from neurosurgical units in Sweden during a 1- year period. *J Neurosurg,* 1992, 76(5): 729-734.
137. Solomon R, Onesti S, Klebanoff L. Relationship between the timing of aneurysm surgery and the development of delayed cerebral ischemia. *J Neurosurg,* 1991, 75: 56- 61.
138. Ross N, Hutchinson P, Seeley H, Kirkpatrick P. Timing of surgery for supratentorial aneurysmal subarachnoid haemorrhage: report of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 2002, 72(4): 480-484.
139. Dandy W. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery cured by operation. *Ann Surg,* 1938, 107: 654-659.
140. Jabbarli R, Pierscianek D, Wrede K et al. Aneurysm remnant after clipping: the risks and consequences. *J Neurosurg.* 2016 Nov;125(5):1249-1255. doi: 10.3171/2015.10.JNS151536.
141. Guglielmi G. History of endovascular endosaccular occlusion of brain aneurysms: 1965-1990. *Interv Neuroradiol.* 2007 Sep;13(3):217-24. doi: 10.1177/159101990701300301.
142. Fox AJ, Viñuela F, Pelz DM et al. Use of detachable balloons for proximal artery occlusion in the treatment of unclippable cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 1987 Jan;66(1):40-6. doi: 10.3171/jns.1987.66.1.0040.
143. Tumialán LM, Zhang YJ, Cawley CM et al. Intracranial hemorrhage associated with stent-assisted coil embolization of cerebral aneurysms: a cautionary report. *J Neurosurg.* 2008 Jun;108(6):1122-9. doi: 10.3171/JNS/2008/108/6/1122.
144. Awad AJ, Mascitelli JR, Haroun RR et al. Endovascular management of fusiform aneurysms in the posterior circulation: the era of flow diversion. *Neurosurg Focus.* 2017 Jun;42(6):E14. doi: 10.3171/2017.3.FOCUS1748.

145. Karsy M, Guan J, Brock AA et al. Emerging Technologies in Flow Diverters and Stents for Cerebrovascular Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Oct 28;17(12):96. doi: 10.1007/s11910-017-0805-3.
146. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M et al. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II – Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery*, 2000;46(6):1360-1376.
147. Santillan A, Gobin YP, Greenberg ED et al. Intraprocedural aneurysmal rupture during coil embolization of brain aneurysms: role of balloon-assisted coiling. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Nov;33(10):2017-21. doi: 10.3174/ajnr.A3061.
148. Wang K, Sun Y, Li AM. Peri-procedural morbidity and mortality associated with stent-assisted coiling for intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol.* 2013 Mar;19(1):43-8. doi: 10.1177/159101991301900106.
149. Apostolakis S, Karagianni A, Vlachos K. Demographics of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018 Dec;120:591-592. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.156.
150. Jawad Naqvi 1, Kok Hooi Yap 2, Gulraiz Ahmad 3, Jonathan Ghosh. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. .PMID: 24455270 PMCID: PMC3876587 DOI: 10.1155/2013/629378.
151. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982 Dec;57(6):769-74. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
152. Белитова, М. Карадимов, Д . Do we really need to measure cardiac troponin values in patients with subarachnoid haemorrhage? (2015) *Anaesthesiology and Intensive Care*, 43 (1), pp. 13-15.
153. Flinspach AN, Konczalla J, Seifert V et al. Detecting Sepsis in Patients with Severe Subarachnoid Hemorrhage during Critical Care. *J Clin Med.* 2022 Jul 21;11(14):4229. doi: 10.3390/jcm11144229.
154. Van der Velden LB, Otterspoor LC, Schultze Kool LJ et al. Acute myocardial infarction complicating subarachnoid haemorrhage. *Neth Heart J.* 2009 Aug;17(7-8):284-7. doi: 10.1007/BF03086267.
154. Cavallo C, Safavi-Abbasi SM, Kalani YS et al. Pulmonary Complications After Spontaneous Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Experience from Barrow Neurological Institute. *World Neurosurgery*, 2018;119,366-e373, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.166>.

156. Kruyt ND, Biessels GJ, DeVries JH et al. Hyperglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a potentially modifiable risk factor for poor outcome. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Sep;30(9):1577-87. doi: 10.1038/jcbfm.2010.102.
157. Gouvêa Bogossian E, Diaferia D, Minini A et al. Time course of outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients: a longitudinal retrospective study. *BMC Neurol.* 2021 May 13;21(1):196. doi: 10.1186/s12883-021-02229-1.
158. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2000 Feb;31(2):383-91. doi: 10.1161/01.str.31.2.383.
159. Van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, Rinkel GJ; MASH Study Group. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2005 May;36(5):1011-5. doi: 10.1161/01.STR.0000160801.96998.57.
160. Van Norden AG, Van den Bergh WM, Rinkel GJ. Dose evaluation for long-term magnesium treatment in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Pharm Ther.* 2005 Oct;30(5):439-42. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00642.x.
161. Wong GK, Boet R, Poon WS et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(1):R52. doi: 10.1186/cc10017.
162. Wong GK, Chan MT, Gin T, Poon WS. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current status. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 2):169-73. doi: 10.1007/978-3-7091-0356-2_31.
163. Zhu HD, Martin R, Meloni B et al. Magnesium sulfate fails to reduce infarct volume following transient focal cerebral ischemia in rats. *Neurosci Res.* 2004 Jul;49(3):347-53. doi: 10.1016/j.neures.2004.04.001.
164. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;2007(3):CD000277. doi: 10.1002/14651858.CD000277
165. Yablon LA, Mauskop A. Magnesium in headache. In: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011.
166. Can A, Rudy RF, Castro VM et al. Association between aspirin dose and subarachnoid hemorrhage from saccular aneurysms: A case-control study. *Neurology.* 2018 Sep 18;91(12):e1175-e1181. doi: 10.1212/WNL.0000000000006200.

Источници от интернет:

1. <https://dudley.ru/bg/subarahnoidalnoe-krovoizliyanie-stepeni-subarahnoidalnoe-krovoizliyanie-sak-klinika-simptomu-i.html>
2. <https://pbrainmd.wordpress.com/2016/11/22/tcd-acoustic-windows>
3. <https://www.brawnmedical.com/medical-specialties/robotic-tcd-ultrasound-system>
4. <https://www.brawnmedical.com/medical-specialties/robotic-tcd-ultrasound-system>
5. <https://www.brawnmedical.com/medical-specialties/robotic-tcd-ultrasound-system>

Х. ПРИЛОЖЕНИЕ
КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ НА ПАЦИЕНТИ
С ОСТЪР АСАХ И ПРИЛОЖЕНА АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ, ОЦЕНЕНИ
ПОСРЕДСТВОМ ТКД. ПРЕДЛОЖЕНИЕ
ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

10.1. Клиничен случай номер 1

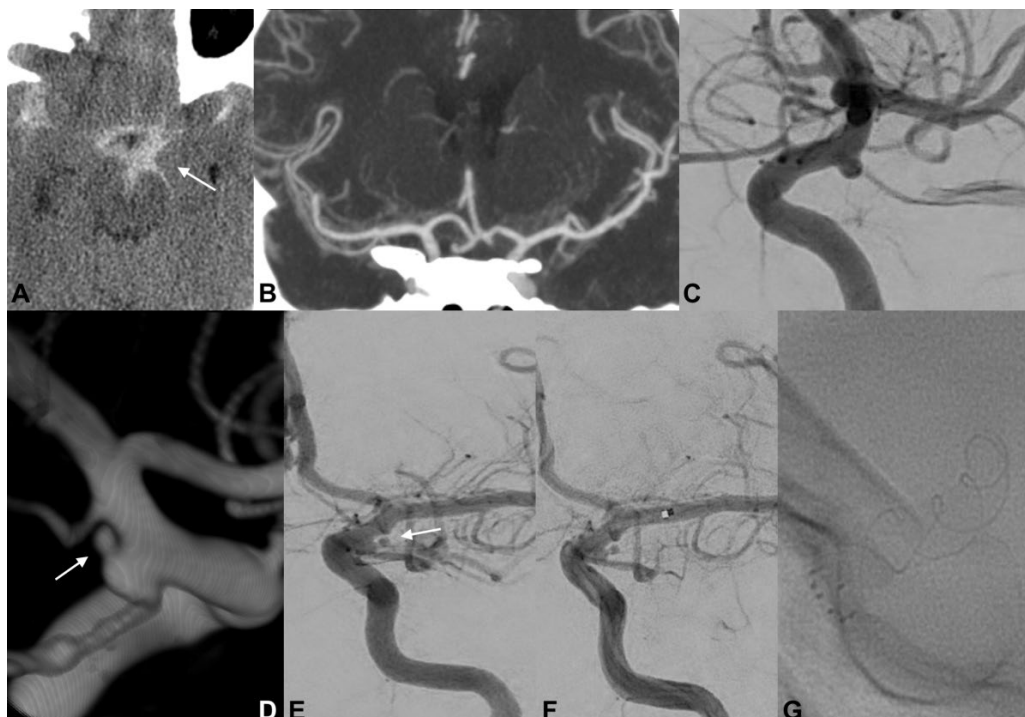
46-годишна жена е приета в друго лечебно заведение поради наличие на силно пристъпно главоболие (фиг. 39). КТ изследване визуализира дифузна субарахноидална хеморагия, по-изразена в областта на супраселарната цистерна и лявата Силвиева фисура. Последващо КТ-ангиографско изследване не откри подлежаща мозъчносъдова патология, причинила острата хеморагията. Ангиографски се визуализира инфундибуларно разширение в областта на изходното място на лявата задна комуникантна артерия. По-късно проведена 3D ротационна ангиография/ дигитално субтрахирана ангиография 7 дни след началото на симптомите, установи наличие на потенциално руптурирало мехурче (аневризма) по латералната стена на инфундибуларното разширение на лявата задна комуникантна артерия. Пациентът има анамнестични данни за подобен епизод на главоболие 5 години по-рано, но образните изследвания оттогава не установяват мозъчна хеморагия.

Направи се ТКД изследване с цел определяне на коефициента на Линдегаард.

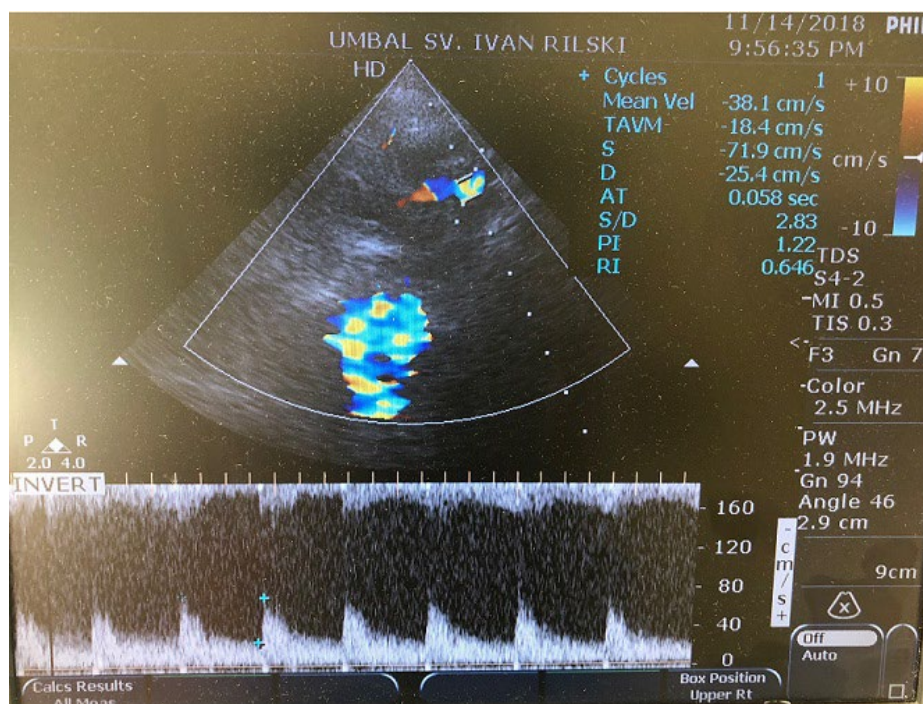
Предоперативно коефициента на Линдегаард (разликата в средната скорост между ВКА и СМА в дясно), беше измерен като 0.68 (фиг. 40 и 41), което показва липсата на мозъчен вазоспазъм при пациентката. Прецени се, че има оптимални ангиографски и ехографски данни за пристъпване към ендovasкуларна емболизация. Като придружаващи заболявания при пациента се отчитат облитериращ тромангиит (Болест на Бюргер), идиопатична тромбоцитопатична пурпура и не добре контролирана артериална хипертония. На базата на данните от проведените образни изследвания, направихме заключение, че малкото мехурче на инфундибуларното разширение на лявата задна комуникантна артерия и първоизточника на субарахноидалната хеморагия. Направи се опит за койлиране на руптуриралото мехурче, който беше неуспешен

поради пролабиране на койловете към прилежащия съд. Стентиране на находката се прие за адекватно решение в случая. На пациента беше приложена болусна доза гликопротеин IIb/IIIa инхибитор – тирофибан, и беше поставен р64 (phenox, Vochum, Germany) FD. Визуализира се стагнация на контрастна материя в областта на руптуриралото мехурче след поставяне на стента. Пациентът беше изписан 14 дни след процедурата без добавен неврологичен дефицит.

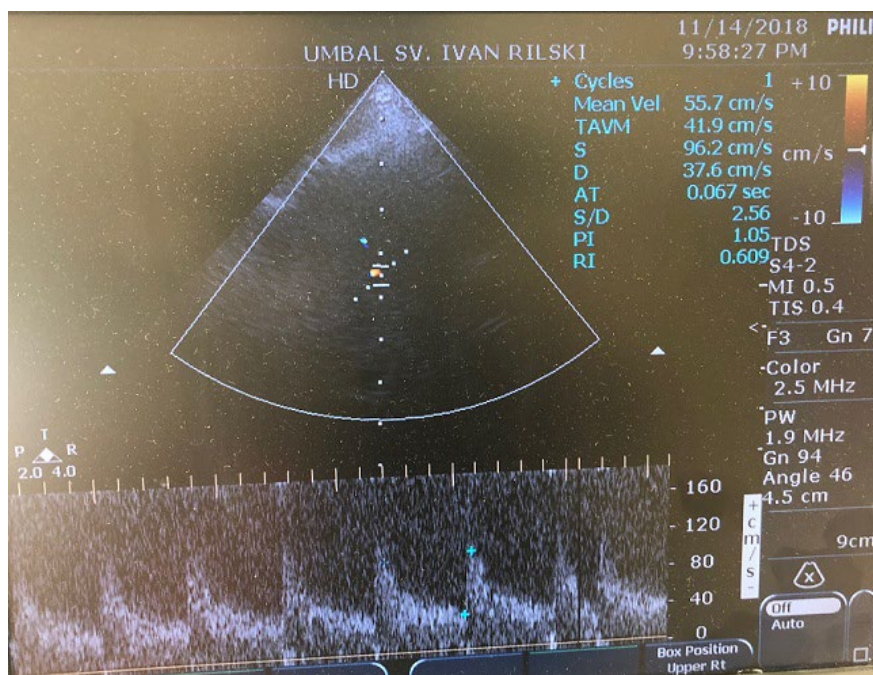
Фигура 39. Ендоваскуларна терапия на руптурирало инфундибуларно разширение на лява задна комуникантна артерия. Инициално КТ (компютърно-томографско) изследване демонстрира наличие на САХ (субарахноидална хеморагия) предимно в областта на левите базални цистерни (А.; бяла стрелка). От проведената КТ-ангиография не се визуализира мозъчносъдова патология, която да бъде причина за хеморагията.(Б.) Шест часа след началото на симптомите, конвенционална ангиография потвърди липсата на руптурирала аневризма, но изобрази инфундибуларно разширение на изходното място на лява задна комуникантна артерия.(С.) Късно проведена 3D ротационна ангиография и дигитално субтрахирана ангиография (D, E; бели стрелки) 7 дни след началото на симптомите, изобрази потенциално руптурирало мехурче по латералната стена на инфундибуларното разширение на лявата PcomA. Опит се неуспешен опит за емболизация на мехурчето посредством койлове, след което се постави р64 FD (flow-diverter) стент в областта на C7 сегмента на лявата вътрешна каротидна артерия. (F, G.) Визуализира се стагнация на контрастна материя в областта на мехурчето на късната ангиографска фаза (образите не са предоставени).



Фигура 40. Субмандибуларен прозорец, визуализиращ средната скорост във вътрешната каротина артерия вдясно



Фигура 41. Транстемпорален прозорец визуализиращ средната скорост на средната мозъчна артерия вдясно



10.2 КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НОМЕР 2

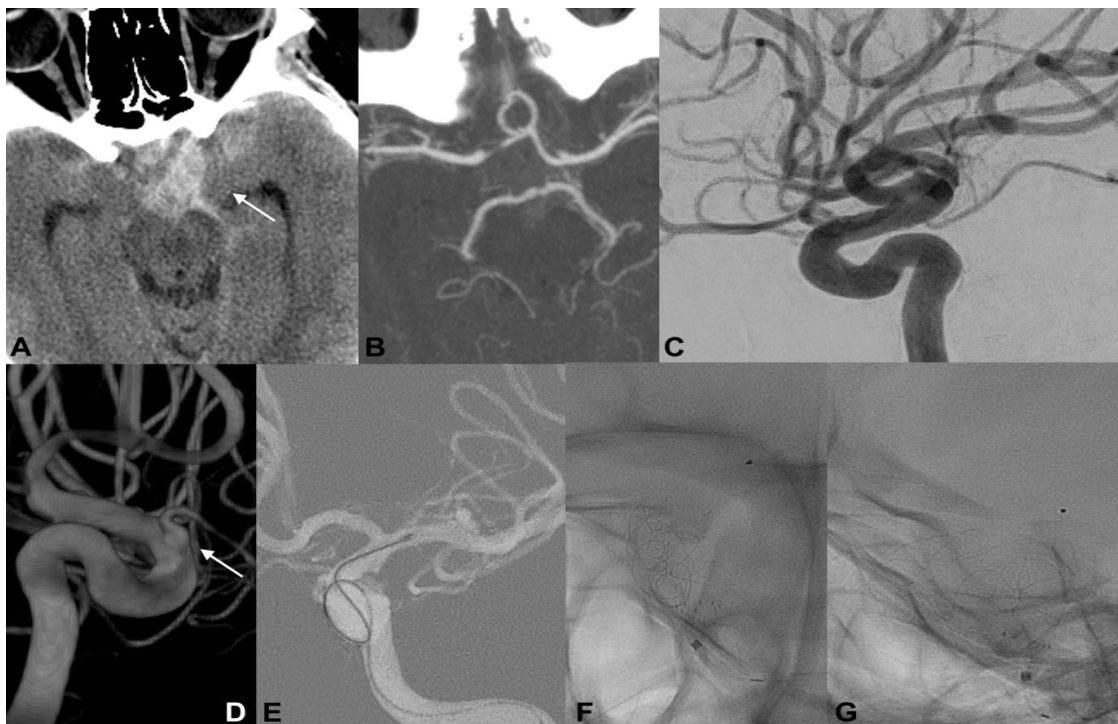
19-годишна жена беше намерена в безсъзнание в дома си (фигура 42). Последният ѝ спомен е за изгарящо чувство в областта на шията и скалпа ѝ. КТ изследване на главата визуализира наличие на тънка субарахноидална хеморагия, главно в областта на лявата половина на супраселарната цистерна и главномозъчните субарахноидални пространства вляво. От проведената КТ ангиография на главата и първоначално проведената дигитална субтрахирана ангиография, не се установи наличие на подлежащи аневризмални разширения или други патологични съдови находки. Впоследствие, 3D ротационна ангиография доказва наличие на инфундибуларно разширение на нивото на изходното място на лявата офталмична артерия. От последващата ДСА се намери фокална неравност прилежащо към инфундибуларното разширение. През този период, пациентът многократно се оплаква от краткотрайно появяващи се светли петна в лявото око.

Направи се ТКД изследване с цел определяне коефициента на Линдегаард.

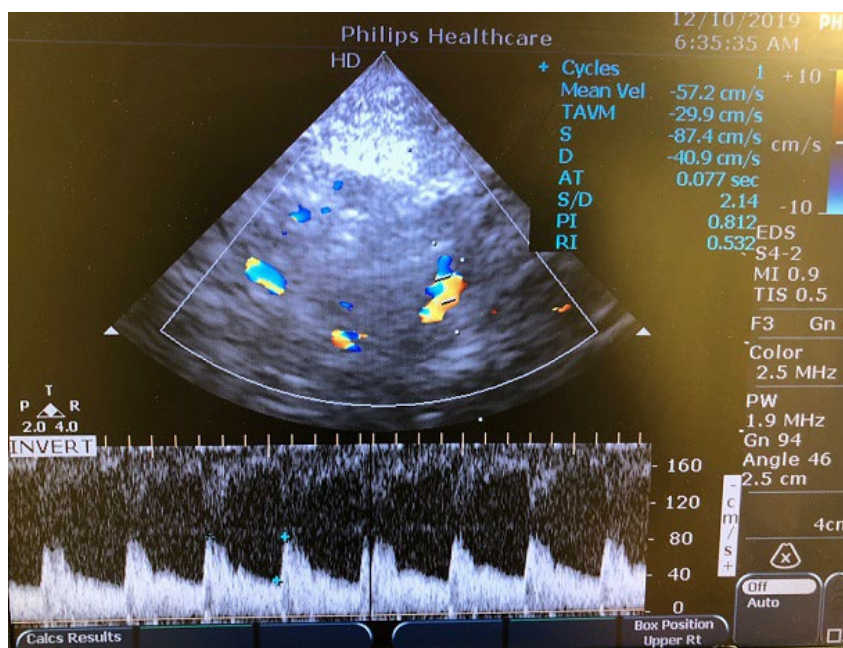
Предоперативно коефициента на Линдегаард (разликата в средната скорост между ВКА и СМА в дясно), беше измерен като 1.3, (фиг. 43 и 44), което показва липсата на мозъчен вазоспазм при пациентката. Прецени се, че има оптимални ангиографски и ехографски данни за пристъпване към ендоваскуларна емболизация.

Руптурирало инфундибуларно разширение на офталмичната артерия беше предполагаемият първоизточник на мозъчна хеморагия и пациентът беше планиран за ендоваскуларна терапия с FD стент. Пациентът беше премедикаран със зареждаща доза двойна антиагрегантна терапия (Аспирин 100 мг и Празугрел 40 мг), и имплантацията на вътрелуменното устройство за модулация на кръвния ток протече без усложнения. Пациентът беше изписан без пери- и постпроцедурни усложнения. На последваща контролна конвенционална ангиография не се визуализира инфундибуларното разширение, със запазване на лумена на офталмичната артерия.

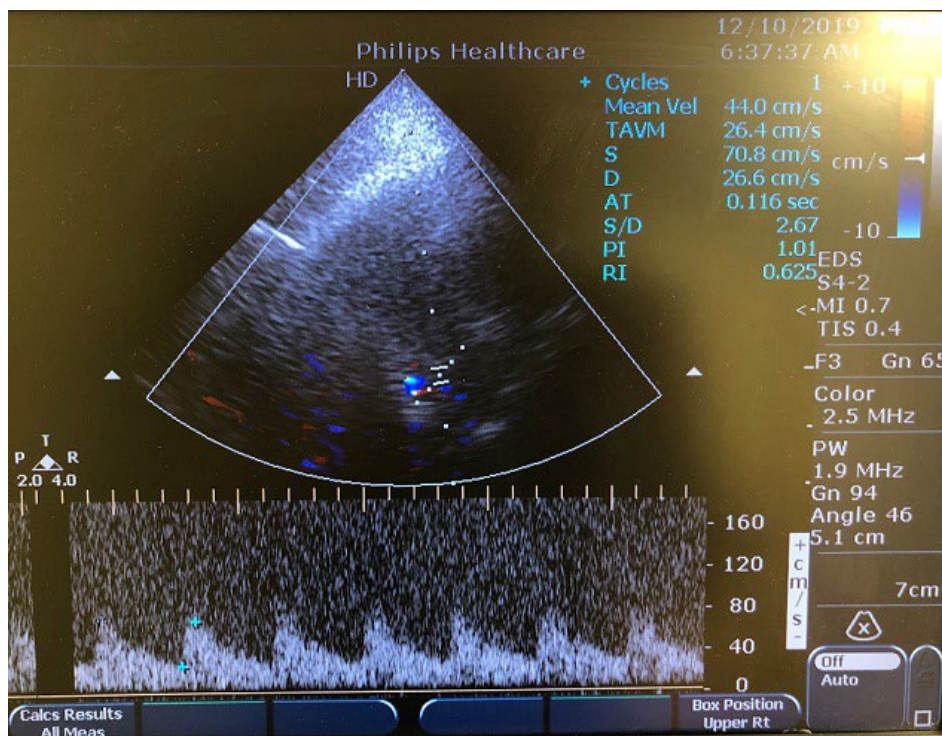
Фигура 42. Ендоваскуларна терапия на руптурирало инфундибуларно разширение на офталмична артерия при млада жена. Първоначалните радиологични изследвания показват данни за вътремозъчна хеморагия, насочваща към наличие на руптурирало интракраниална аневризма (А.; бяла стрелка). КТ-ангиография и инициална дигитално субтрахирана ангиография на мозъчните съдове не разкриха наличие на цереброваскуларна патология, която да се асоциира с хеморагията. (В.; С.) 3D Ротационна ангиография визуализира наличие на инфундибуларно разширение в областта на изходното място на лявата офталмична артерия. (D; бяла стрелка). Осъществи се ендоваскуларно поставяне на FD стент, с пълно покритие на изходното място на инфундибуларно разширеното изходно място на офталмичната артерия. (Е.-G.)



Фигура 43. Субмандибуларен прозорец, визуализиращ средната скорост във вътрешната каротина артерия вдясно



Фигура 44. Транстемпорален прозорец визуализиращ средната скорост на средната мозъчна артерия вдясно



10.3. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НОМЕР 3

60-годишен мъж беше приет в болницата със силно пристъпно главоболие, гадене, повръщане и вратна ригидност (фигура 45). Той съобщава за засилване на главоболието в последните 7 дни, като не се повлиява от приема на аналгетици. От проведено КТ изследване се установи наличие на дифузна субарахноидална хеморагия, по-изразена в хиазмалната, интерпедункуларната и круралните цистерни. На проведена КТ-ангиография се намери подлежаща мозъчносъдова патология, установи се наличие на инфундибуларно разширение в областта на изходното място на лявата задна комуникантна артерия. Извърши се конвенционална ангиография на мозъчните съдове, която потвърди резултатите от предходните образни изследвания. Вземайки предвид резултатите, направихме заключение, че най-вероятната причина за хеморагията е руптура на инфундибуларното разширение на лявата задна комуникантна артерия.

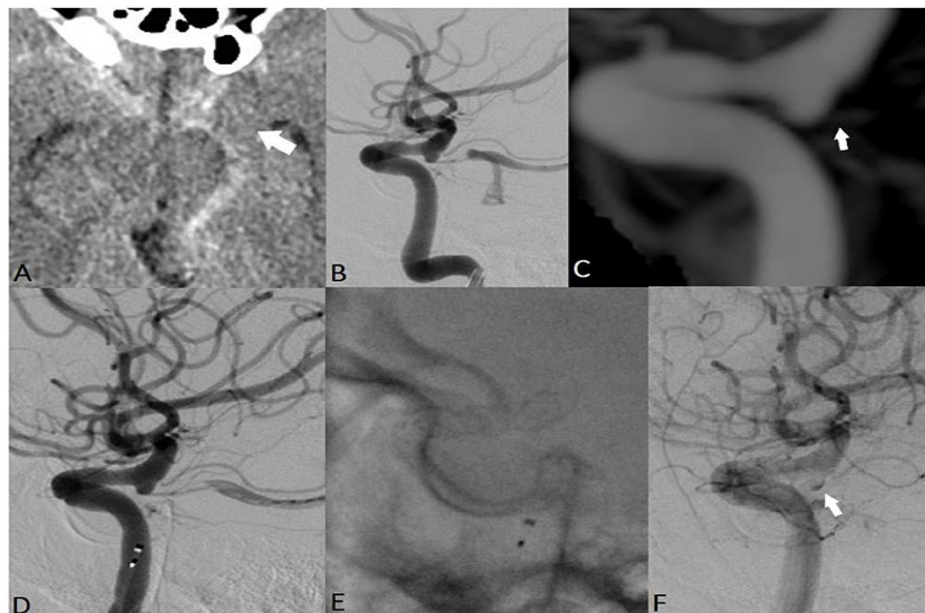
Направи се ТКД изследване с цел определяне коефициента на Линдегаард.

Предоперативно коефициента на Линдегаард (разликата в средната скорост между ВКА и СМА в дясно), беше измерен като 1.3, (фиг. 46 и 47), което показва

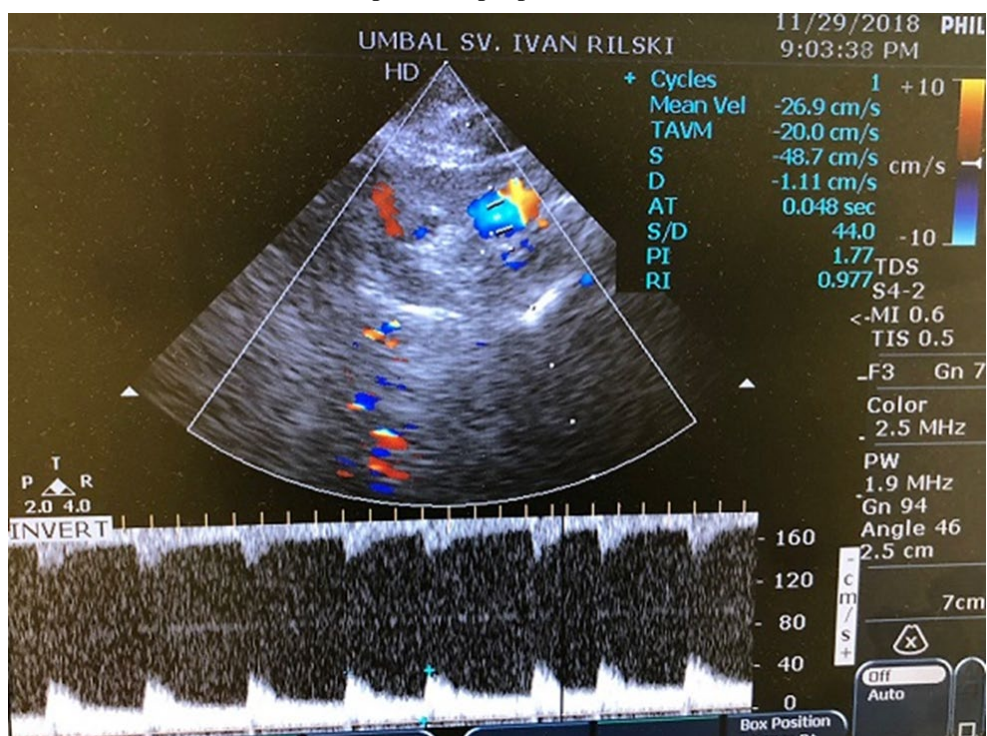
липсата на мозъчен вазоспазъм при пациентката. Прецени се, че има оптимални ангиографски и ехографски данни за пристъпване към ендоваскуларна емболизация.

Зареждаща доза двойна антиагрегантна терапия беше приложена при пациента, след което по време на ендоваскуларната интервенция беше поставен FD стент в областта на C7 сегмента на лявата вътрешна каротидна артерия. Визуализира се значима стагнация на контрастна материя в областта на инфундибуларното разширение след поставянето на стента. Пациентът беше изписан 2 седмици по-късно след проведена консервативна терапия и без добавен неврологичен дефицит. Както и първоначалните, така и късните постоперативни контролни ангиографии при пациента, потвърдиха пълното ремоделиране на задната комуникантна артерия, с облитерация на третираното инфундибуларно разширение.

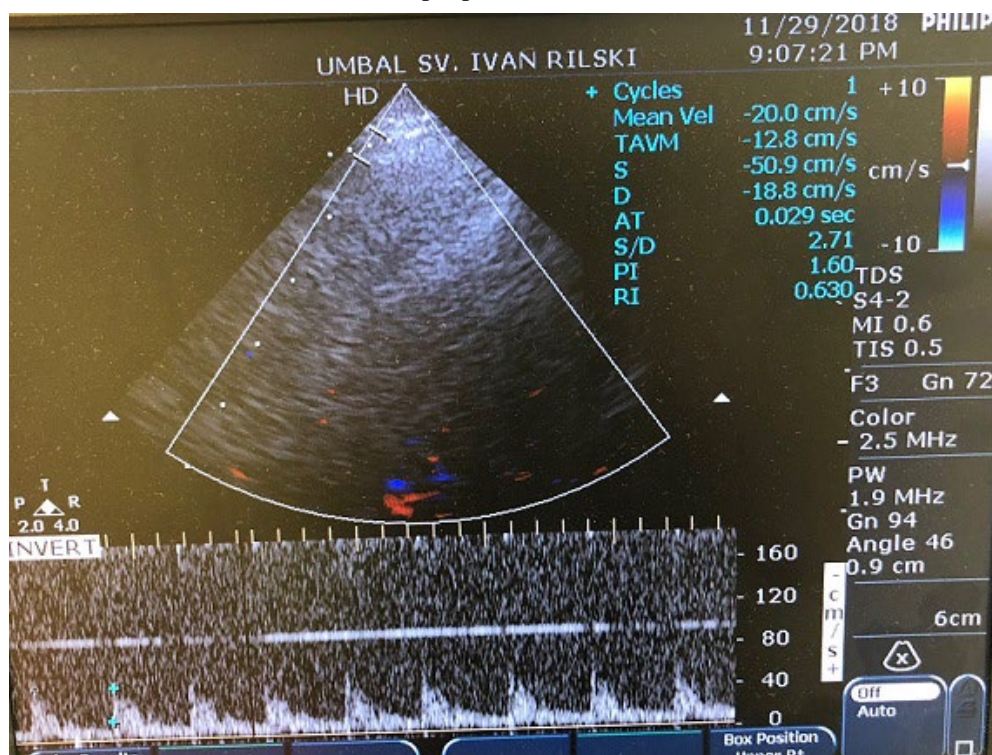
Фигура 45. Ендоваскуларна терапия на руптурирало инфундибуларно разширение на задна комуникантна артерия при 60 годишен мъж. От проведено нативно КТ изследване на главата се установи наличие на тънки хеморагични колекции в областта на хиасматичната, интерпедункуларната и круралните цистерни. (А; бели стрелки) Последващи образни изследвания не визуализираха подлежаща цереброваскуларна патология, а единствено наличие на инфундибуларно разширение на лявата задна комуникантна артерия. (В, С; бяла стрелка) Предполагамият първоизточник на хеморагията беше визуализираното инфундибуларно разширение и при пациента беше извършено ендоваскуларно лечение (D, E). Значителна стагнация на контрастна материя беше визуализирана в областта на инфундибуларното разширение, след поставяне на FD стент



Фигура 46. Субмандибуларедн прозорец, визуализиращ средната скорост във вътрешната каротина артерия вдясно



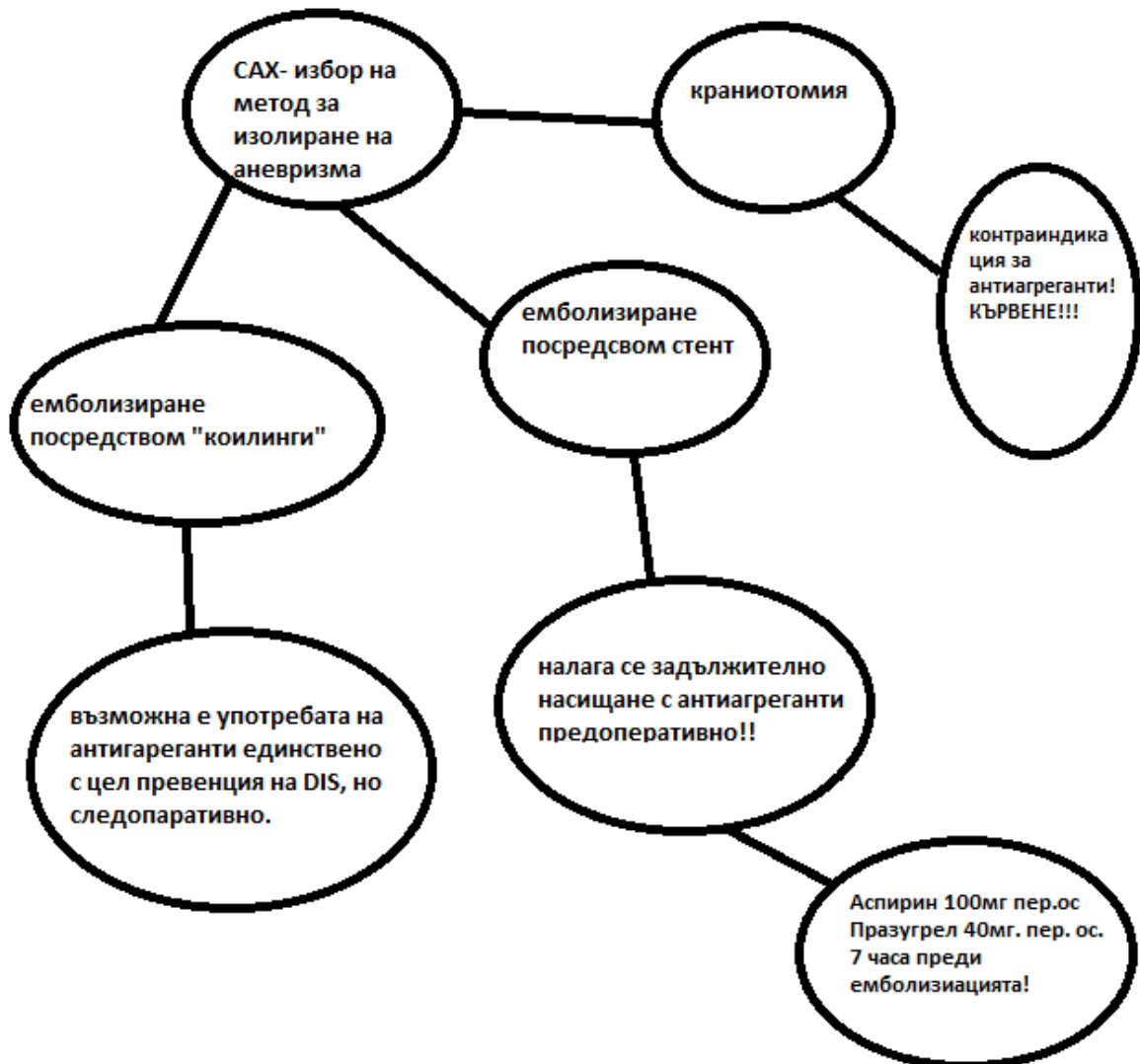
Фигура 47. Транстемпорален прозорец визуализиращ средната скорост на средната мозъчна артерия вдясно



10.4. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ НА АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТЪР САХ- ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА АЛГОРИТЪМ. РОЛЯ НА ТКД

Въз основа на решение от мултидисциплинен екип: (реаниматори, неврохирурзи и инвазивни неврорентгенолози) се предложи следния терапевтичен алгоритъм по отношение на антиагрегантната терапия при пациенти със САХ въз основа на най-подходящия метод за изолиране на аневризмата (фигура 48).

Фигура 48. Схематично представяне на избора от употреба на антиагреганти, според начина на изолиране на аневризмата



При седем от нашите пациенти в ОАИЛ на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ с остър САХ в зависимост от най-подходящия метод за емболизация се предпочете поставянето на “стент“.

Взе се решение предоперативно тези пациенти да бъдат оценени и чрез ТКД по отношение наличието или липсата на мозъчен вазоспазъм. Тези пациенти получиха антиагрегантна терапия (Аспирин 100 мг и Празугрел 40 мг пер ос) седем часа преди емболизиране. При един от случаите интраоперативно се приложи болусна доза гликопротеин IIb/IIIa инхибитор- тирофибан. Резултатите показват, че нито един пациент не е получил периперативно усложнение, поради което препоръчваме при необходимост от ендоваскуларната процедура да се проведе антиагрегантна терапия при пациенти с остър аСАХ предоперативно. Контролните КТ на глава следоперативно не показаха данни за усложнения от централен произход. За бъдеще предложението за протокол на антиагрегантна терапия предстои да се разшири от към брой пациенти и да се оцени ползата и рисковете от антиагрегантната терапия.