



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Д-р ДИМИТЪР ДИМИТРОВ МОНОВ

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

АВТОРЕФЕРАТ

на **ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на ОНС „Доктор“

в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“

по професионално направление 7.1. „Медицина“

Докторска програма: „Анестезиология и интензивно лечение“

Научен ръководител:

проф. д-р Пламен Кенаров, дм

София, 2023 г.

Дисертационният труд съдържа 128 страници и е онагледен със 48 фигури и 18 таблици. В библиография са цитирани 166 източника. Номерата на фигурите и таблиците в автореферата и дисертацията са различни, поради редуцирането на обема на текста. Цитираните номера на литературните източници съответстват на номерата от библиографията в дисертационния труд.

Изследванията, свързани с дисертацията, са извършени в УМБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД София.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрения съвет на Катедрата по анестезиология и интензивно лечение при Медицинския факултет – София.

Защитата на дисертацията ще се състои на 26.06.2023г. от 12 ч., на открито заседание на Научно жури и Академичен съвет на МУ – София.

НАУЧНО ЖУРИ В СЪСТАВ:

1. Доц. д-р Мая Цветанова Белитова-Желязкова, дм – вътрешен член за МУ – София, Катедра по анестезиология и интензивно лечение на Медицинския факултет при МУ – София.

2. Проф. д-р Силви Любчов Георгиев, дм – вътрешен член за МУ – София, напуснал преподавател по-малко от пет години, Катедра по анестезиология и интензивно лечение на Медицинския факултет при МУ – София.

3. Проф. д-р Дора Маринова Танчева, дм – външен член за МУ – София, пенсионер.

4. Доц. д-р Богдан Йорданов Младенов, дм – външен член за МУ – София, УМБАЛ по спешна медицина „Н. И. Пирогов“.

5. Доц. д-р Стефан Хинев Иванов, дм – външен член за МУ – София, пенсионер.

Резервни членове:

1. Доц. д-р Маргарита Петрова Атанасова, дм – вътрешен резервен член за МУ – София, Катедра по анестезиология и интензивно лечение на Медицинския факултет при МУ – София.

2. Доц. д-р Румяна Русева Андонова, дм – външен резервен член за МУ – София.

Технически сътрудник: Хубавка Светославова Стефанова.

Авторефератът, рецензиите и становищата на научното жури по дисертационния труд са на разположение на интернет страницата на Медицинския факултет при Медицинския университет – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	10
3.1. Цел.....	10
3.2. Задачи.....	10
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	11
4.1. Материал.....	11
Критерий за включване на пациенти с аСАХ.....	11
4.2. МЕТОДИ.....	14
4.2.1. Клинични методи.....	14
4.2.2. Статистически методи.....	15
IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА	16
4.1. Статистически данни и анализи при пациентите с аСАХ (изследвана група – 40 пациенти).....	17
4.2. Влияние на инфузията на катехоламини върху средното артериално налягане (САН) и коефициента на Линдегаард	18
4.3. Стойности на коефициента на Линдегаард по дни от престоя в ОАИЛ	21
4.4. Влияние на средното артериално налягане (САН) върху коефициента на Линдегаард.....	22
4.5. Влияние на водно-електролитния баланс върху коефициента на Линдегаард.....	37
4.6. Връзка между коефициента на Линдегаард и серумния магнезий	50
4.6.1. Анализи само на случаите с магнезий над 1,5.....	50
4.7. Взаимовръзка между коефициента на Ландергаад и степен на САХ по Hunt & Hess и Fisher.....	51
V. ОБСЪЖДАНЕ.....	53
5.1. Обсъждане на резултатите от приложението на трансраниалната доплерова ехография (ТКД) чрез измерване на коефициента на Линдергаард като метод за верификация на вътремозъчен съдов спазъм при изследваната и при контролната група.....	54
5.1.1. Съвременни аспекти при лечението на САХ.....	54
5.1.2. Диагностика на вазоспазъм	55
5.1.3. Биологичен маркер тропонин.....	56

5.1.4. Лечение на вазоспазъм в ОАИЛ и превантивно лечение	56
5.1.5 Медицински усложнения при пациенти с аСАХ в ОИАЛ	57
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 ТДК и измерване на коефициента на Линдергаард	60
5.2.1. Приложение на катехоламини, за постигане на по-високо САН, като метод за профилактика на мозъчния вазоспазъм	60
5.2.2. Магнезиев сулфат при САХ и неговия ефект при вътремозъчен съдов спазъм	61
5.2.3. Хипомагнезиемия при субарахноиден кръвоизлив	62
5.3. Оптимална серумна концентрация на магнезий за неврозащита	63
5.4. Предоперативно насищане на пациенти с антиагреганти	64
VI. ИЗВОДИ	66
VII. НАУЧНИ ПРИНОСИ	67
VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	68

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЯМР	– ядрено-магнитен резонанс
КТ	– компютърна томография
GCS	– Глазгоу кома скала
GOS	– Glasgow Outcome Scale
H&H	– Hunt&Hess
HYEs	– еквивалентни години пълноценно здраве
ICA	– вътрешна каротидна артерия
WFNS	– World Federation of Neurosurgical Societies Scale
DCI	– Delayed Cerebral Ischemia
aSAH	– 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
aSAH	– аневризмалена субарахноидна хеморагия
СМА	– средна мозъчна артерия
СМРД	– синдром на менингоградикулерно дразнене
ССАХ	– спонтанна субарахноидна хеморагия
ЦНС	– централна нервна система
ЧМН	– черепномозъчни нерви
ЦВН	– централно венозно налягане

САН	– средно артериално налягане
ВСБ	– водно соливи 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 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 усложнение 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 клиники.

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

За осъществяване на целта на дисертационния труд са поставени следните 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.

3. 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 пациенти 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 пациенти с аСАХ

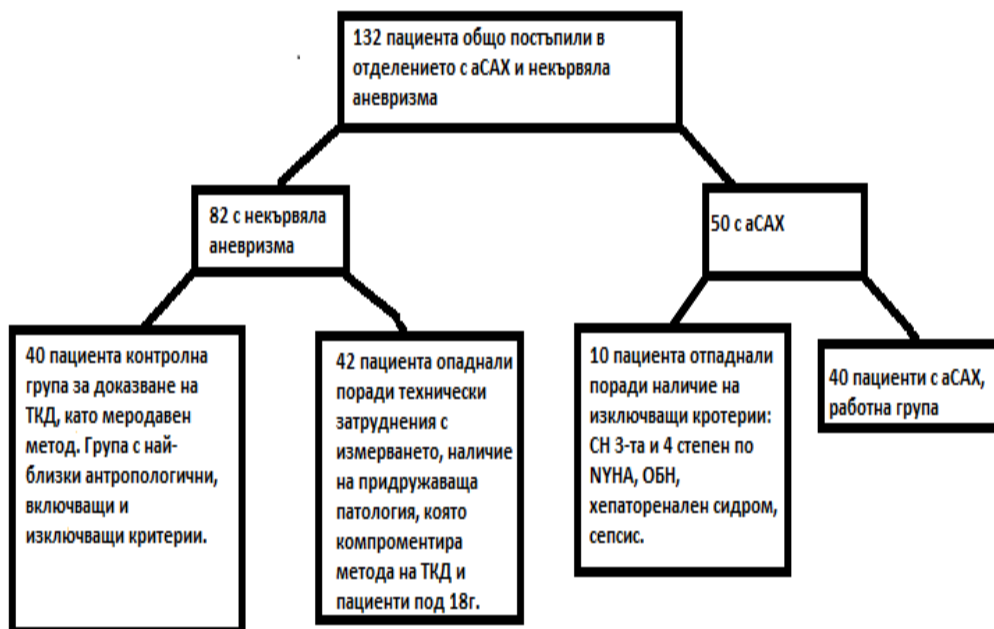
1. Данни за сърдечна недостатъчност II и повече степен по NYHA.
2. Бременни жени.
3. Пациенти под 18 г.
4. Пациенти с GCS под 6-7 т.
5. Пациенти с данни за остра дихателна недостатъчност (ОДН) при постъпването в ОАИЛ.
6. Пациенти с данни за остра или хронична бъбречна недостатъчност (ОБН или ХБН).
7. 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 1), останаха 40 пациенти,

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

Таблица 1. (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. 1) и посредством транскраниален трансдюсер (фиг. 2) 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. 1. Ехографски апарат с доплер PHILIPS HD5



Фиг. 2. Транскраниален линеен трансдюсер

Пациенти без аСАХ (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 аСАХ, 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:** траскраниална 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 Георгиев д.м.) чрез измерване на коефициента на Линдегаард (*инсилатерално разликата от средната скорост между средна мозъчна артерия и инсилатералната вътреинатна 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 (ВСБ 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. P-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 вазоспазм 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 локализациите между изследваната и контролната група е представено на таблица 2.

Таблица 2. 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. 3, табл. 3) в сравнение с групата от 40 пациенти с аСАХ, чиято средна стойност от 1,74 (фиг. 3, табл. 4). 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. 3. Сравнение между контролната и изследваната група според данните от ТДК и коефициента на Линдегаард.

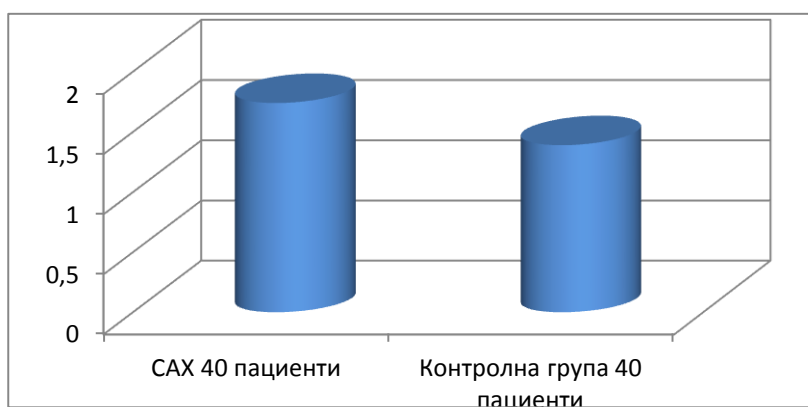


Таблица 3. Контролна група пациенти без САХ

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

Таблица 4. 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 5. Разпределение на пациентите с аСХА 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 6. 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 норадrenalин 0,08 mg/ml – 2

ml/h. Втората група се състои от 21 пациенти (60,4%), които са без приложено лечение с катехоламини (табл. 7). 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 7. 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 8. Средно артериално налягане (САН) и коефициент на Линдегаард при употребата на катехоламини

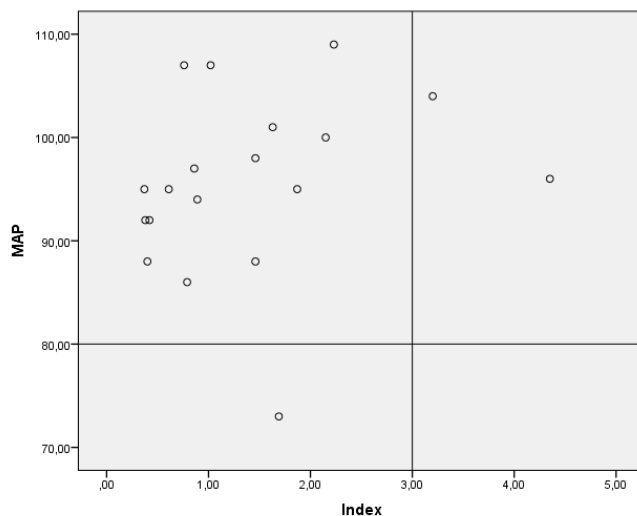
	САН групи		Катехоламини	
	≤ 90	> 90	не	да
	средна стойност	средна стойност	средна стойност	средна стойност
САН	83,63	99,81	93,62	95,63
Коефициент на Линдегаард	1,91	1,55	1,85	1,40

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.

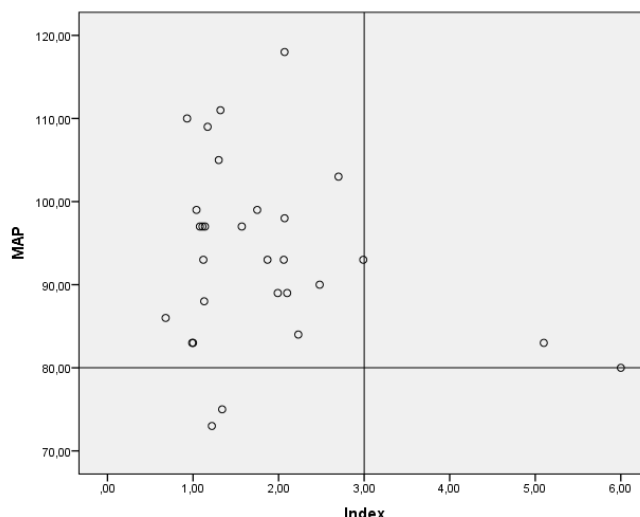
При 2-ма от пациентите от първата група, които са с приложена катехоламинова медикаментозна терапия, се отчита по-изразен мозъчносъдов спазъм с коефициент на Линдегаард от 3 до 4,5, като интересното е, че и двамата са със САН по-високо от 95 mm Hg. (фигура 4).

Фигура 4. 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 5. 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 5).

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

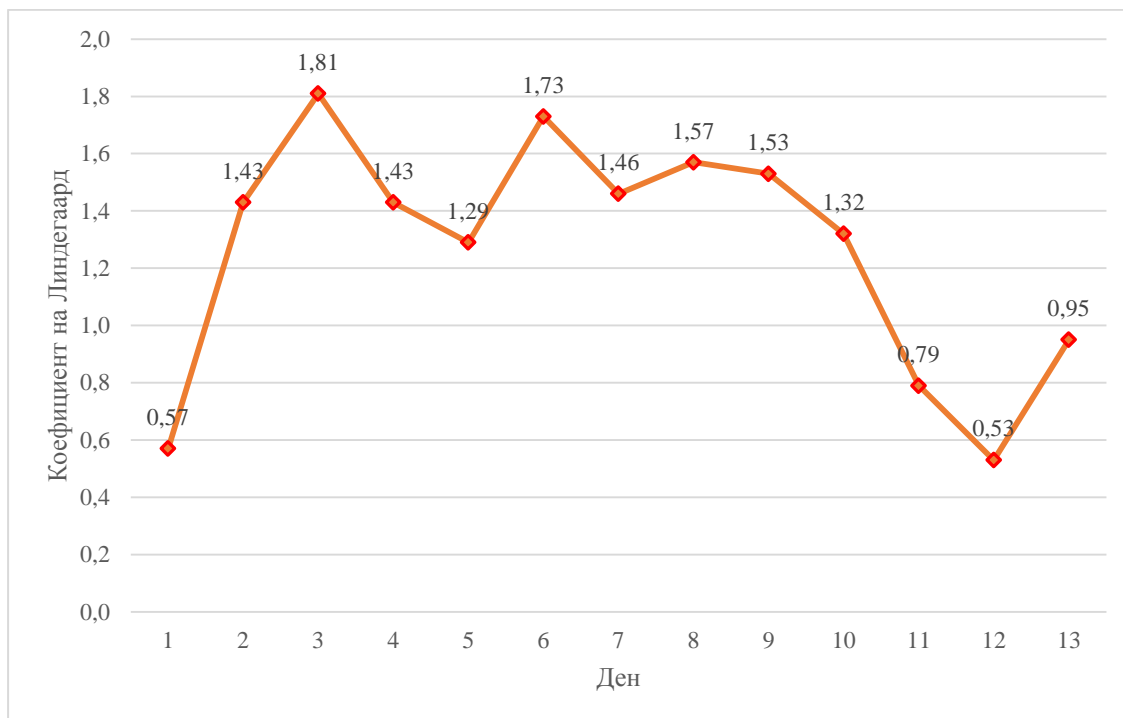
В изследваната група от 40 пациенти се установи, че най-висок коефициент на Линдегаард, респективно най-изразен мозъчен вазоспазъм има на 3-ти и 6-и ден от САХ, а най-нисък на 12-ия ден (таблица 9, фигура 6). След девети ден от аСАХ на практика риска от вазоспазъм при нашите случаи е минимален.

Таблица 9. 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.

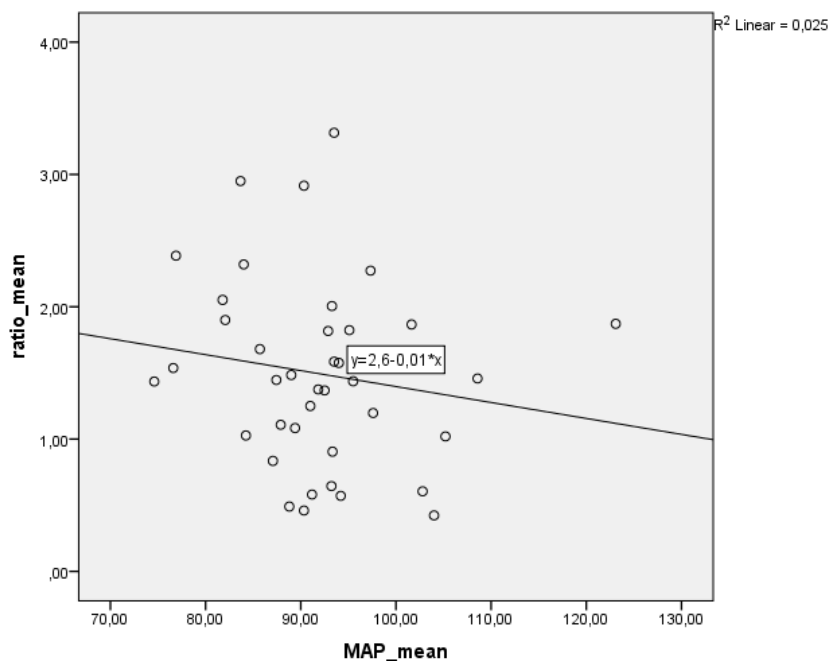
Фигура 6. Динамика на коефициента на Линдегаард по дни



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.

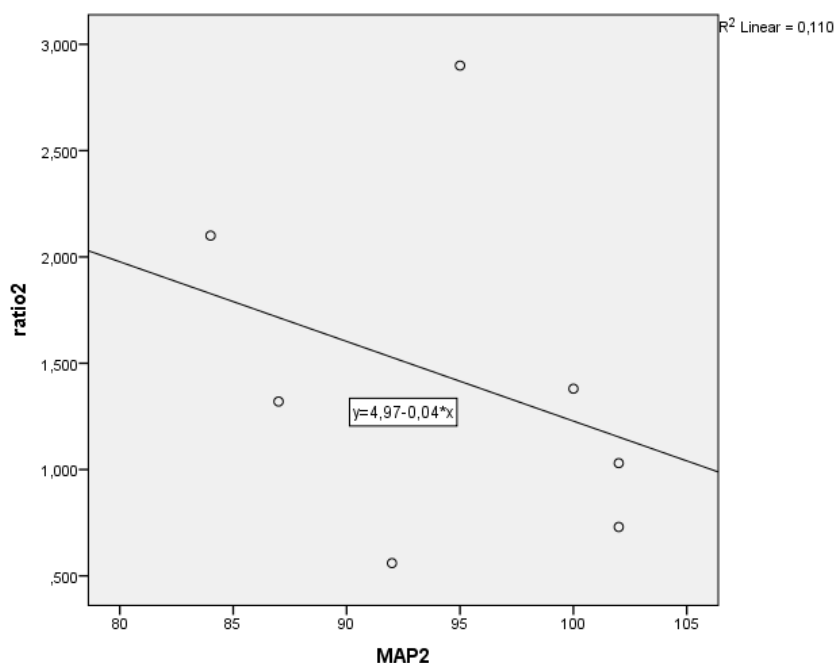
Фигура 7. Връзка между средните стойности за периода на средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард



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



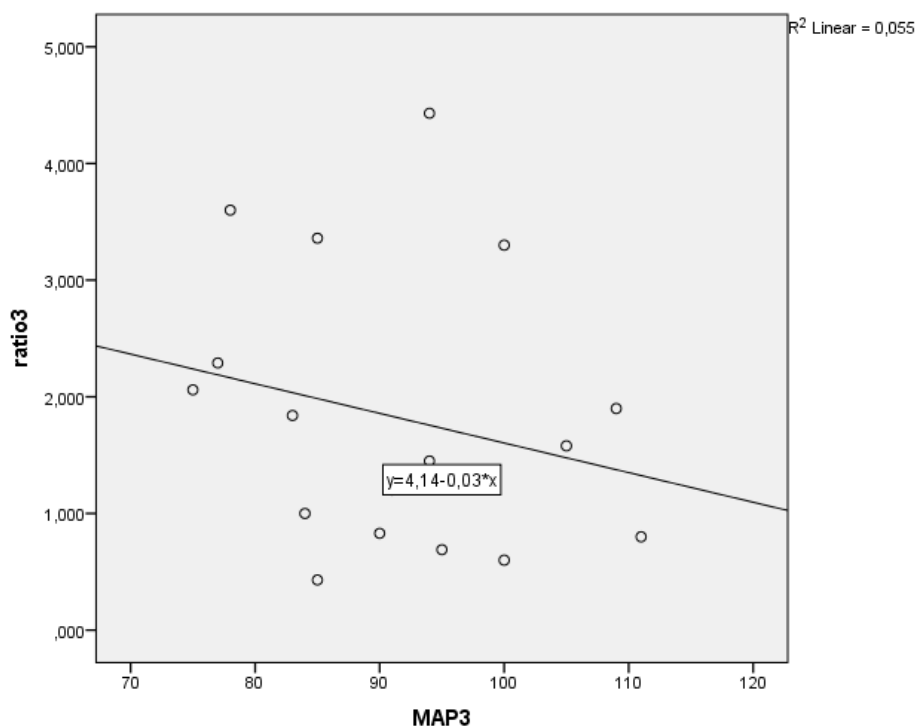
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio2	1,43	0,82	7
MAP2	99,10	50,46	40

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

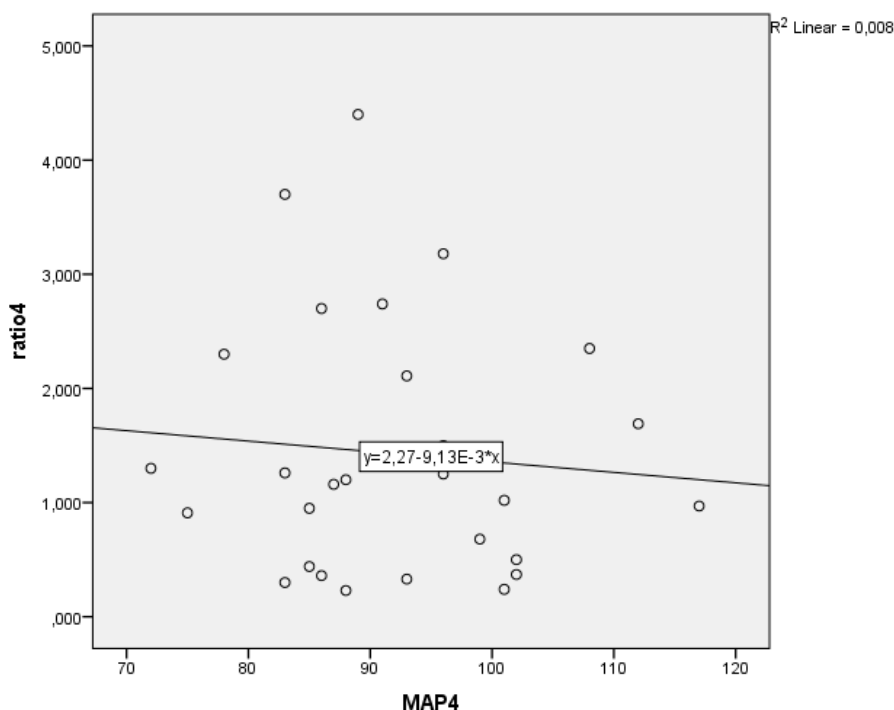


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio3	1,81	1,17	18
MAP3	93,08	9,73	40
Correlations			
		ratio3	MAP3
ratio3	Pearson Correlation	1	-0,233
	Sig. (2-tailed)		,351
	N	18	18
MAP3	Pearson Correlation	-0,233	1
	Sig. (2-tailed)	0,351	
	N	18	40

Графиката на 3-ти ден след САХ илюстрира отрицателен коефициент на „Пиърсън“ (-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 10. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на четвъртия ден

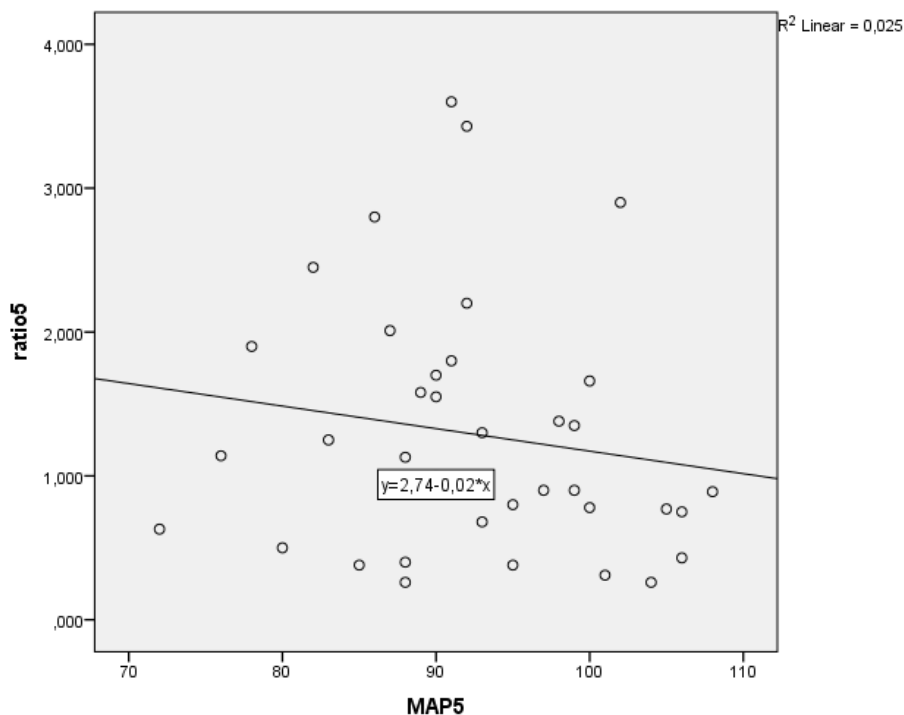


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio4	1,43	1,08	30
MAP4	92,05	9,68	40
Correlations			
		ratio4	MAP4
ratio4	Pearson Correlation	1	-0,088
	Sig. (2-tailed)		0,643
	N	30	30
MAP4	Pearson Correlation	-0,088	1
	Sig. (2-tailed)	0,643	
	N	30	40

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

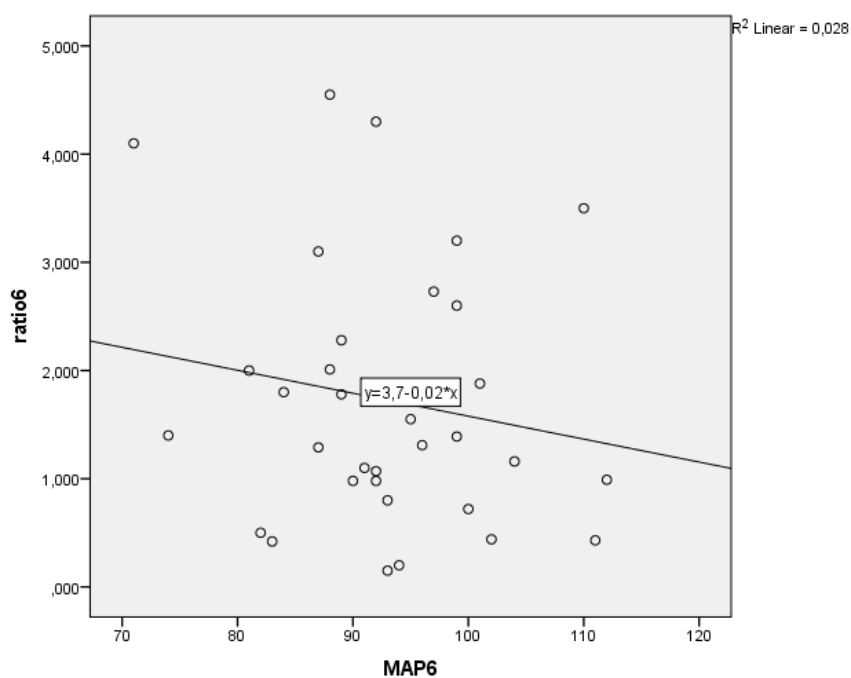


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio5	1,29	0,87	38
MAP5	92,63	8,62	40
Correlations			
		ratio5	MAP5
ratio5	Pearson Correlation	1	-0,157
	Sig. (2-tailed)		0,348
	N	38	38
MAP5	Pearson Correlation	-0,157	1
	Sig. (2-tailed)	0,348	
	N	38	40

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

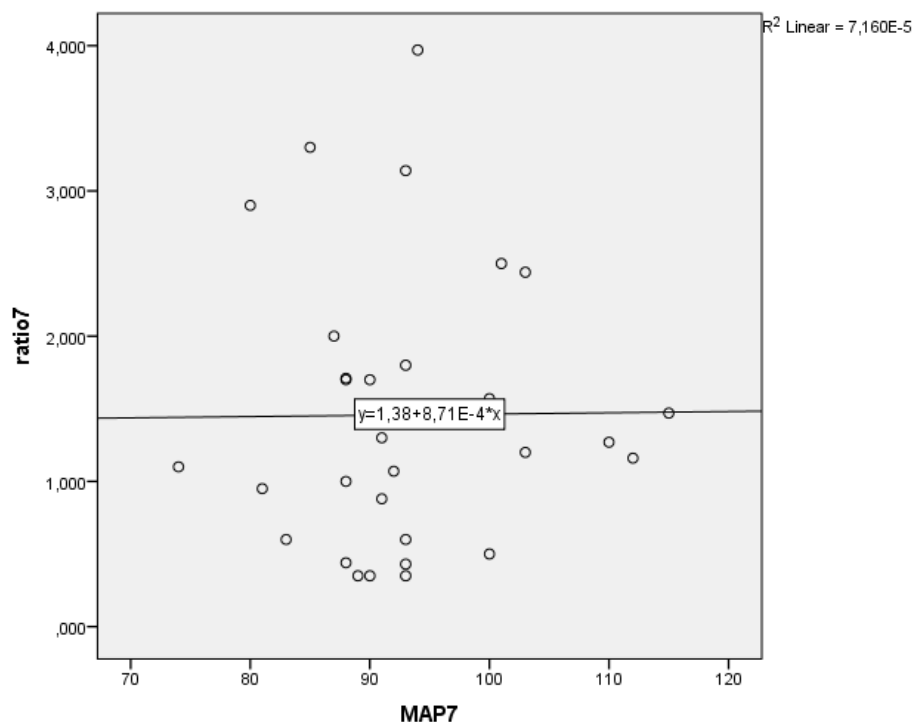


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio6	1,73	1,17	35
MAP6	93,30	9,13	40
Correlations			
		ratio6	MAP6
ratio6	Pearson Correlation	1	-0,168
	Sig. (2-tailed)		0,334
	N	35	35
MAP6	Pearson Correlation	-0,168	1
	Sig. (2-tailed)	0,334	
	N	35	40

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



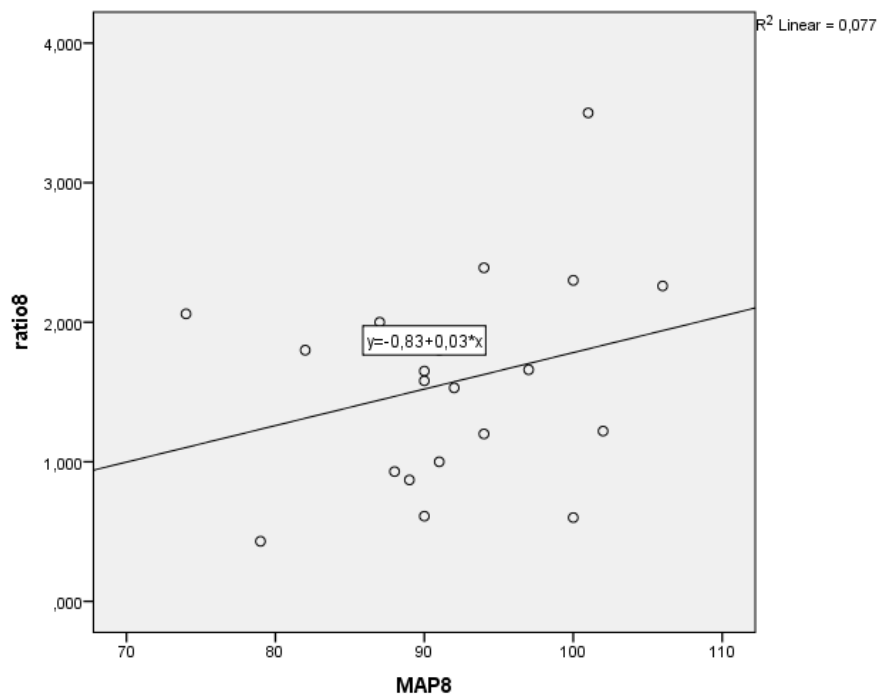
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio7	1,46	0,94	31
MAP7	92,71	9,26	38

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

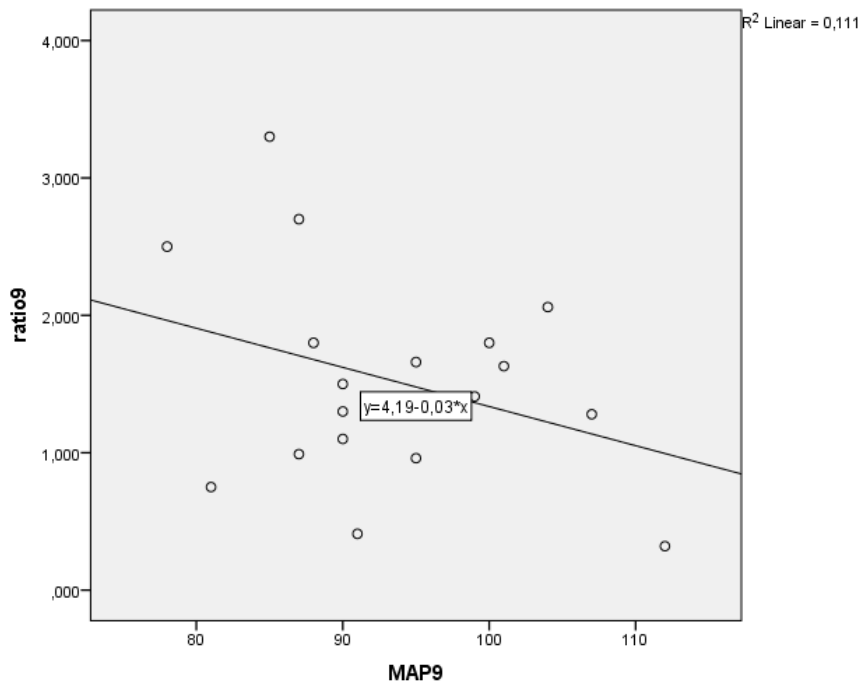


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio8	1,57	0,75	20
MAP8	91,29	9,68	35
Correlations			
		ratio8	MAP8
ratio8	Pearson Correlation	1	0,278
	Sig. (2-tailed)		0,236
	N	20	20
MAP8	Pearson Correlation	0,278	1
	Sig. (2-tailed)	0,236	
	N	20	35

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

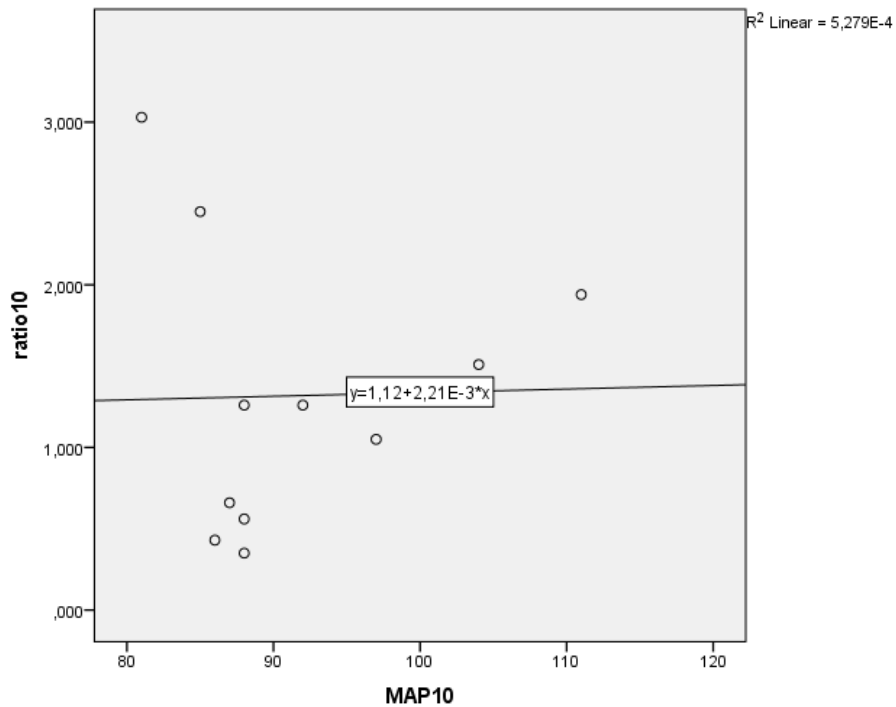


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio9	1,53	0,78	18
MAP9	90,16	9,58	32

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

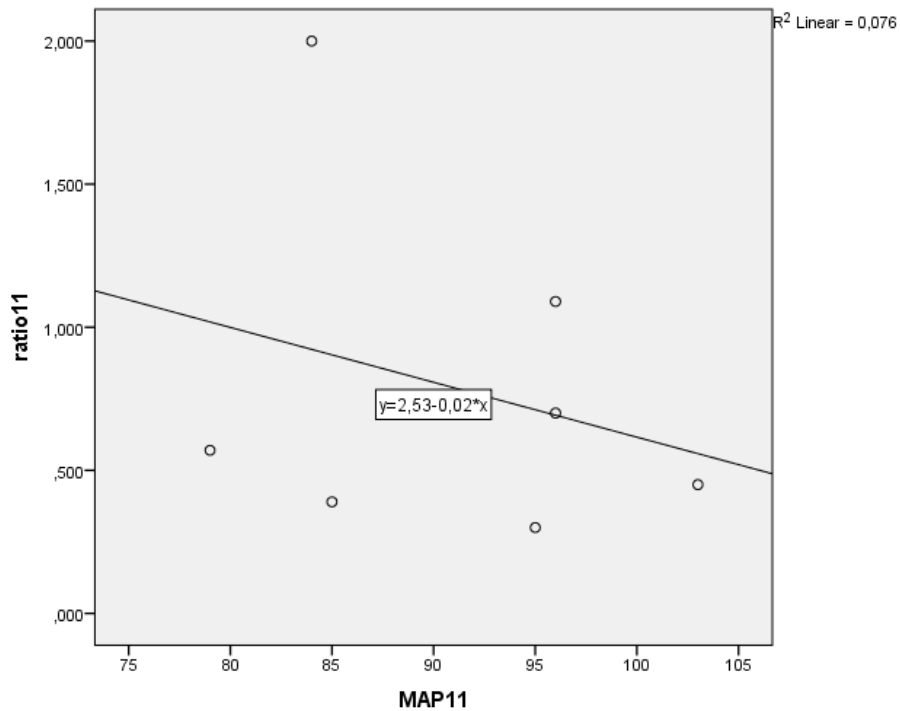


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio10	1,32	0,86	11
MAP10	89,57	9,92	23

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 „Пийърсън“ (-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 16. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на единадесетия ден



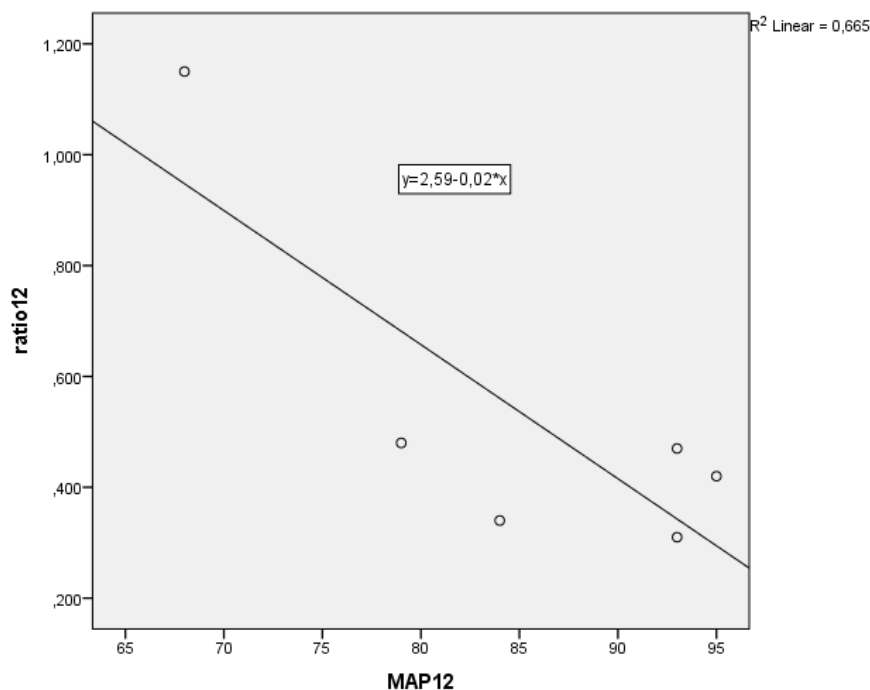
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio11	0,79	0,60	7
MAP11	88,81	12,76	16

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-ия 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 вазоспазм.

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

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

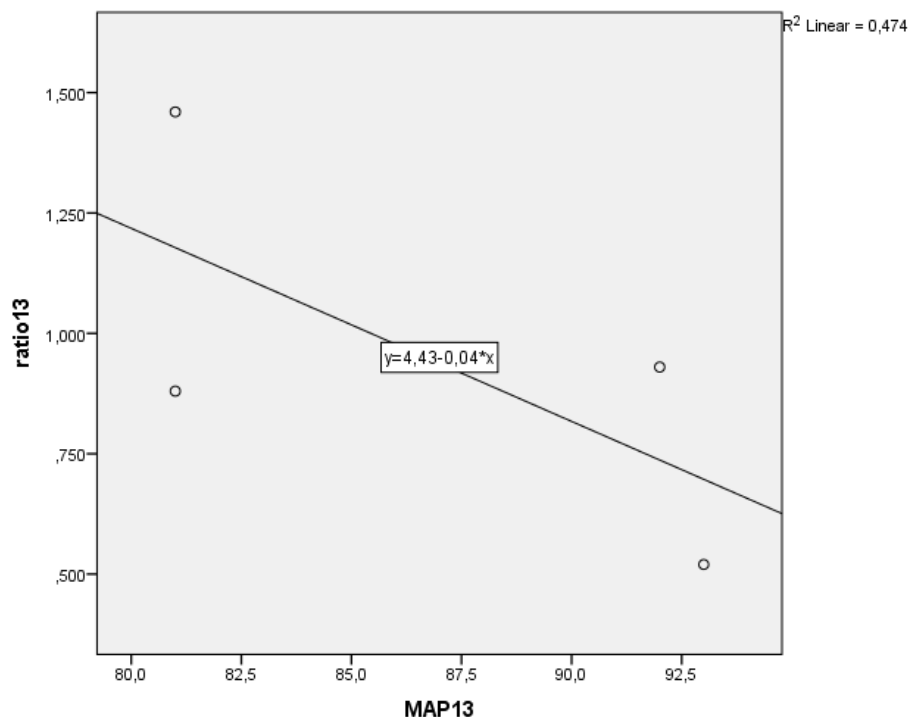


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio12	0,53	0,31	6
MAP12	87,00	8,46	10

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 САН да се нормализира до референтни стойности с цел скорошно изписване от ОАИЛ.

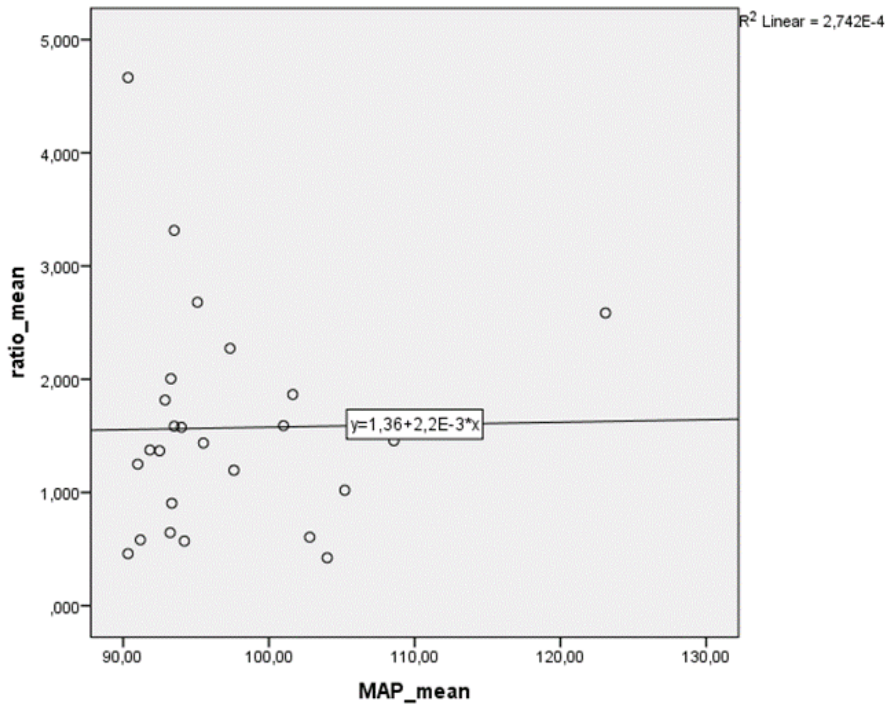
Фигура 18. Връзка между средното артериално налягане и коефициента на Линдегаард на тринадесетия ден



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 „Пиърсън“ (-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 19. 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

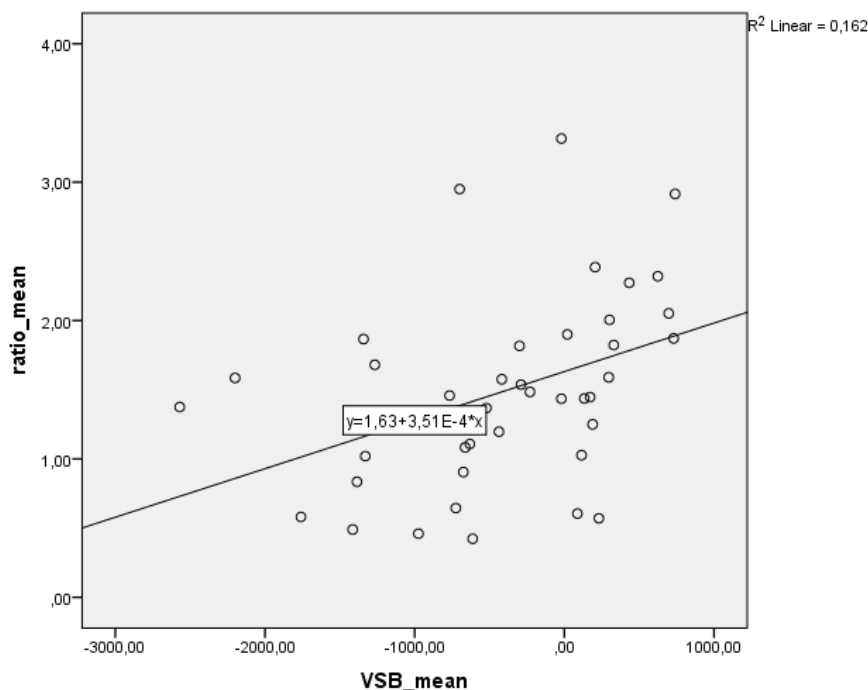
Correlations			
		ratio mean	MAP_mean
ratio_mean	Pearson Correlation	1	,017
	Sig. (2-tailed)		,937
	N	25	25
MAP_mean	Pearson Correlation	,017	1
	Sig. (2-tailed)	,937	
	N	25	25

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.

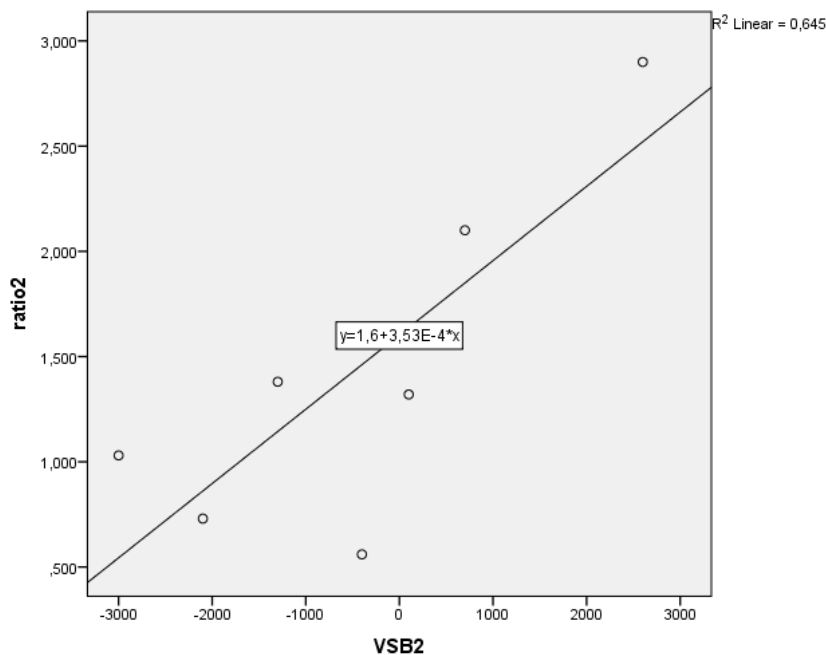
Фигура 20. Връзка между средните стойности за периода на водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард



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 20 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 21. Връзка между водно-солевия баланс и коефициента на Линдегаард на втория ден

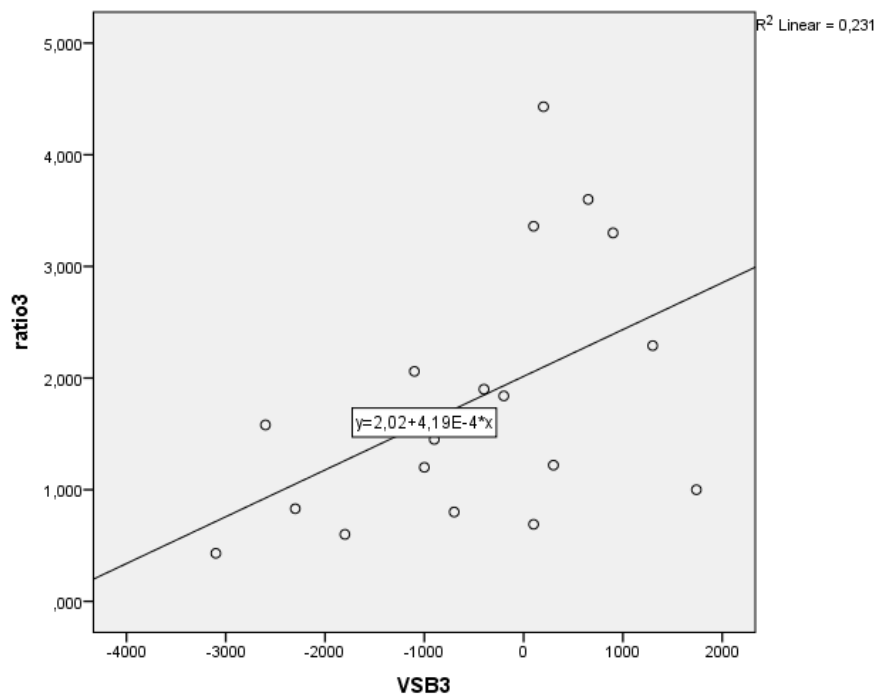


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio2	1,43	0,82	7
VSB2	-625,71	1325,78	35
Correlations			
		ratio2	VSB2
ratio2	Pearson Correlation	1	0,803*
	Sig. (2-tailed)		0,030
	N	7	7
VSB2	Pearson Correlation	0,803*	1
	Sig. (2-tailed)	0,030	
	N	7	35

На фигура 21 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.

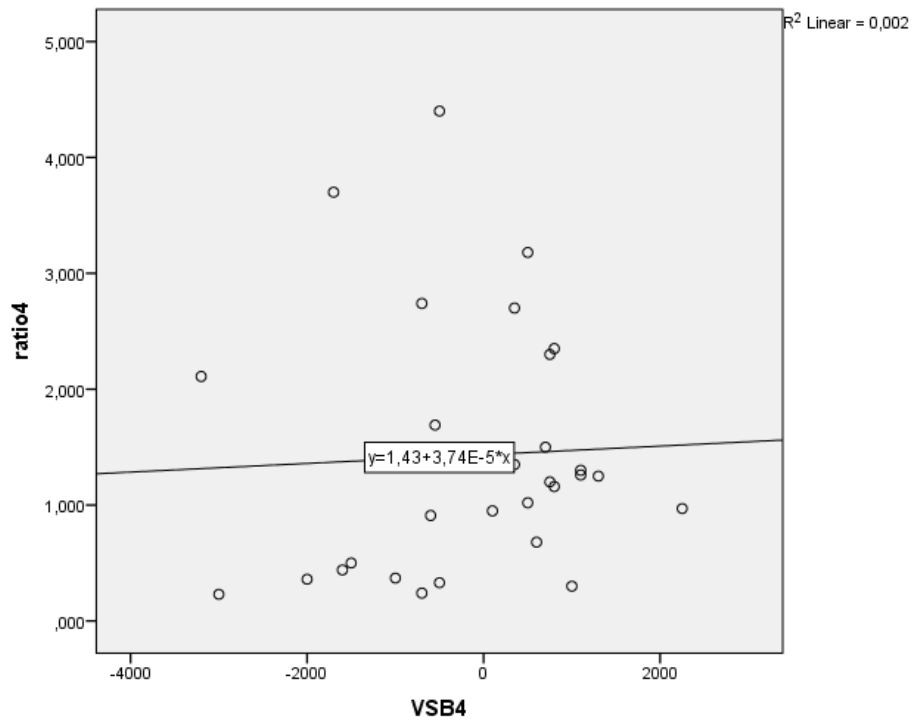
Фигура 22. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на третия ден



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 22 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.

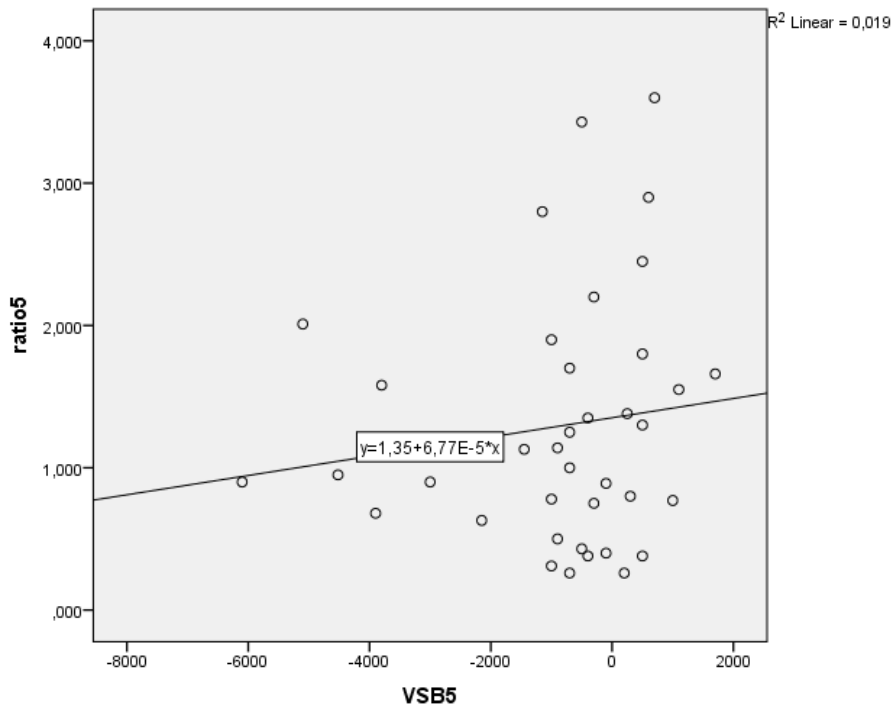
Фигура 23. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на четвъртия ден



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 23 наблюдаваме минимално положителна корелация на Пиърсън (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 24. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на петия ден

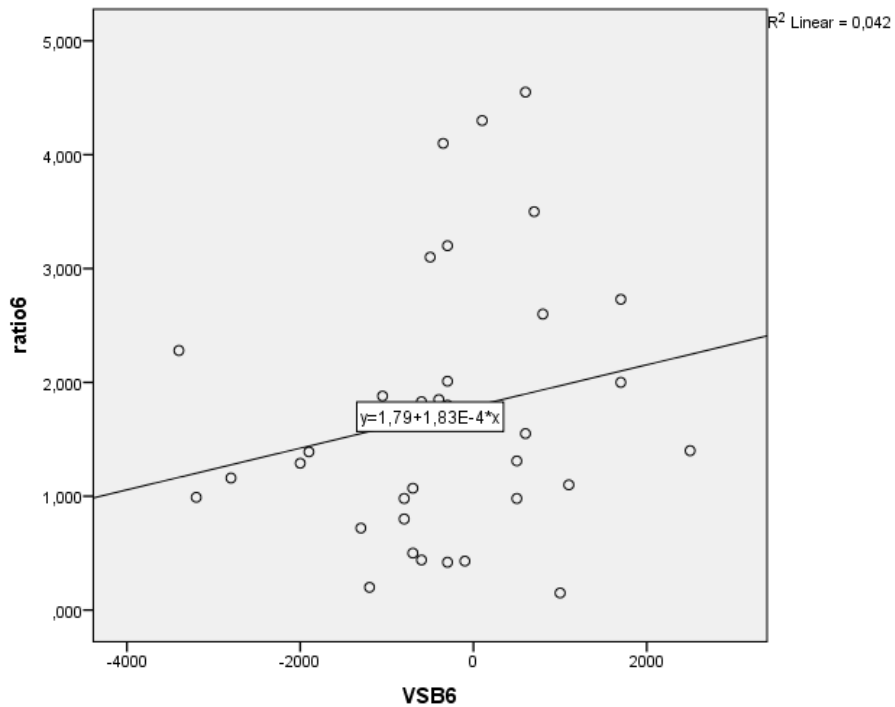


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio5	1,29	0,87	38
VSB5	-888,00	1739,21	40

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 24 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.

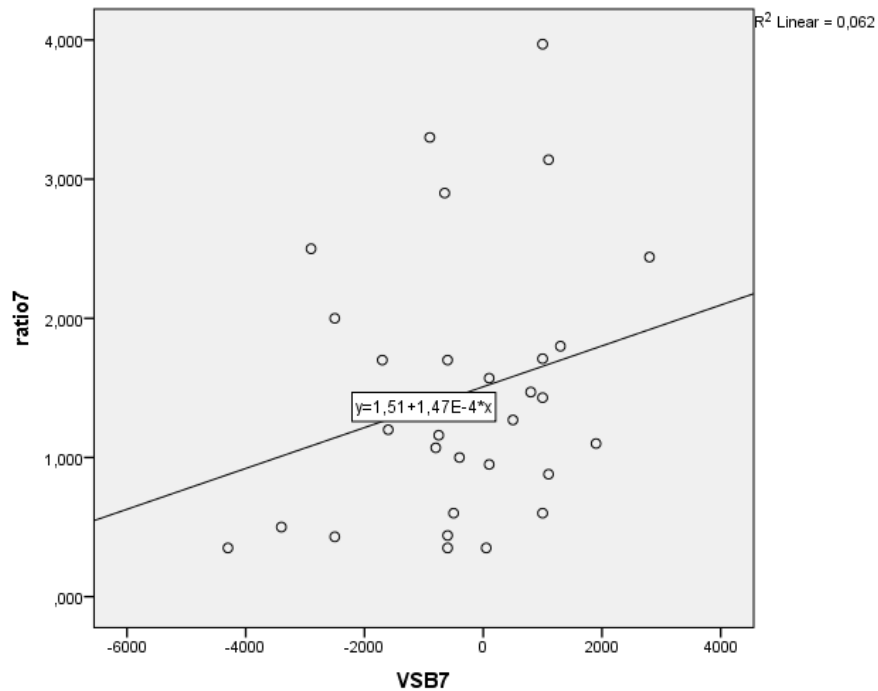
Фигура 25. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на шестия ден



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 25 наблюдаваме положителна корелация на Пийърсън (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.

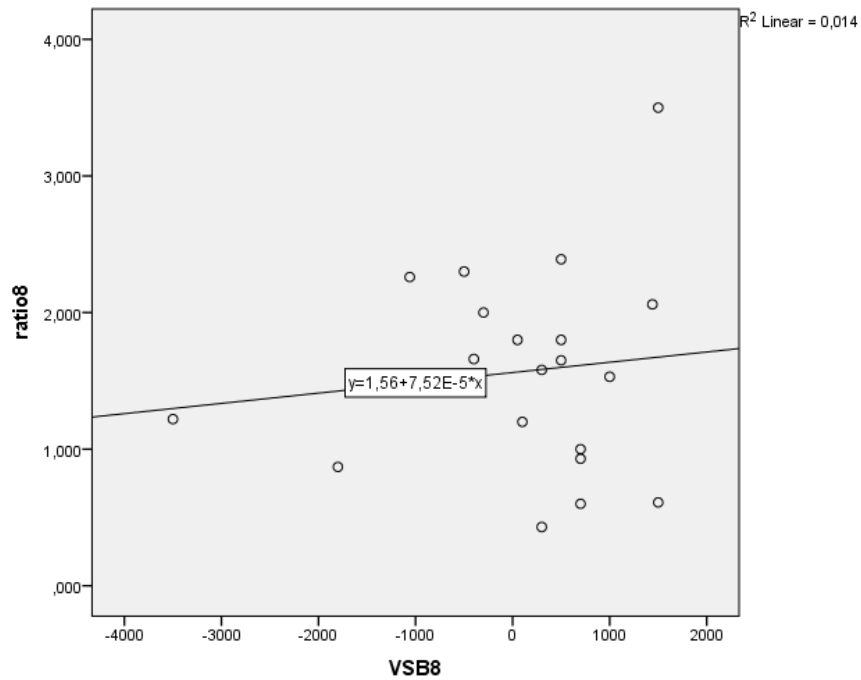
Фигура 26. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на седмия ден



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 26 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 27. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на осмия ден

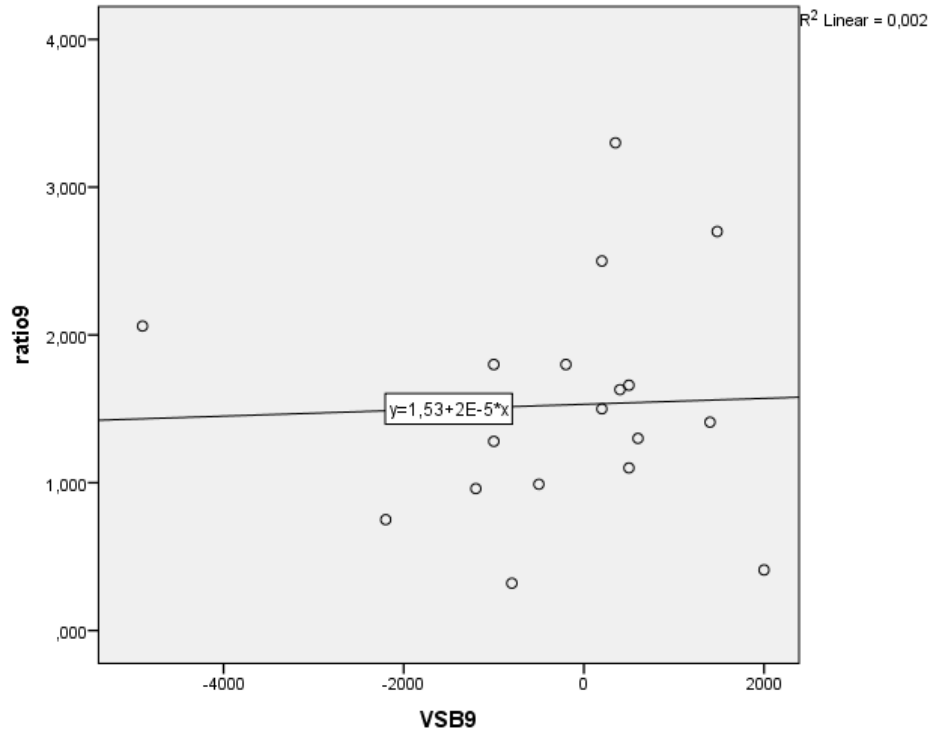


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio8	1,57	0,75	20
VSB8	-490,31	1703,10	32

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 27 наблюдаваме положителна корелация на Пиърсън (0,120), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемия, 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 28. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на деветия ден

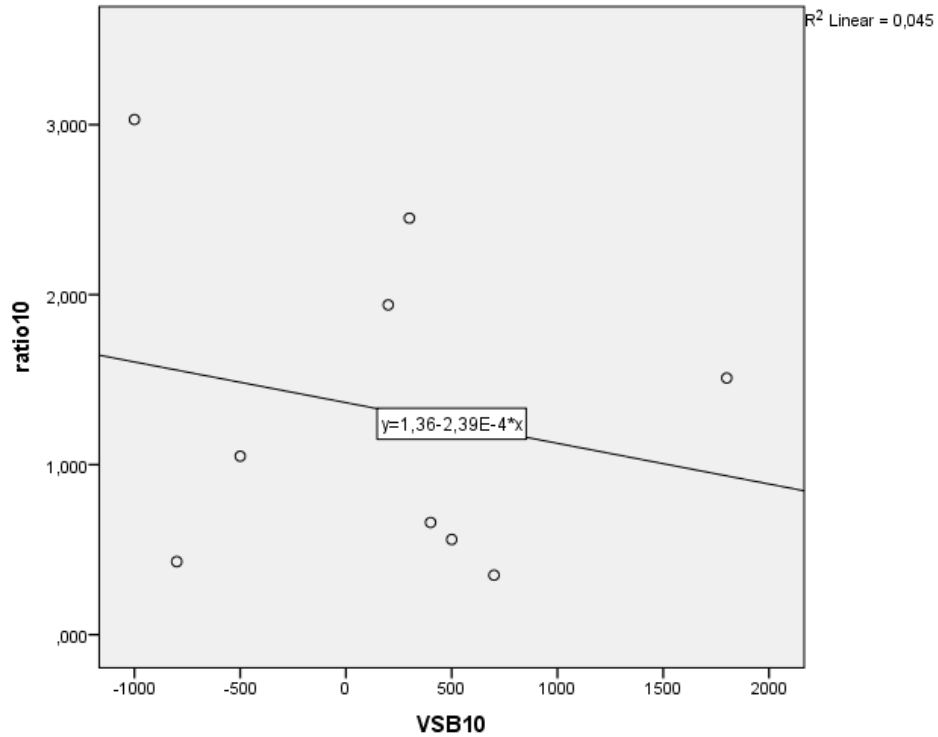


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio9	1,53	0,77	18
VSB9	-330,67	1400,56	30

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 28 наблюдаваме положителна корелация на Пиърсън (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.

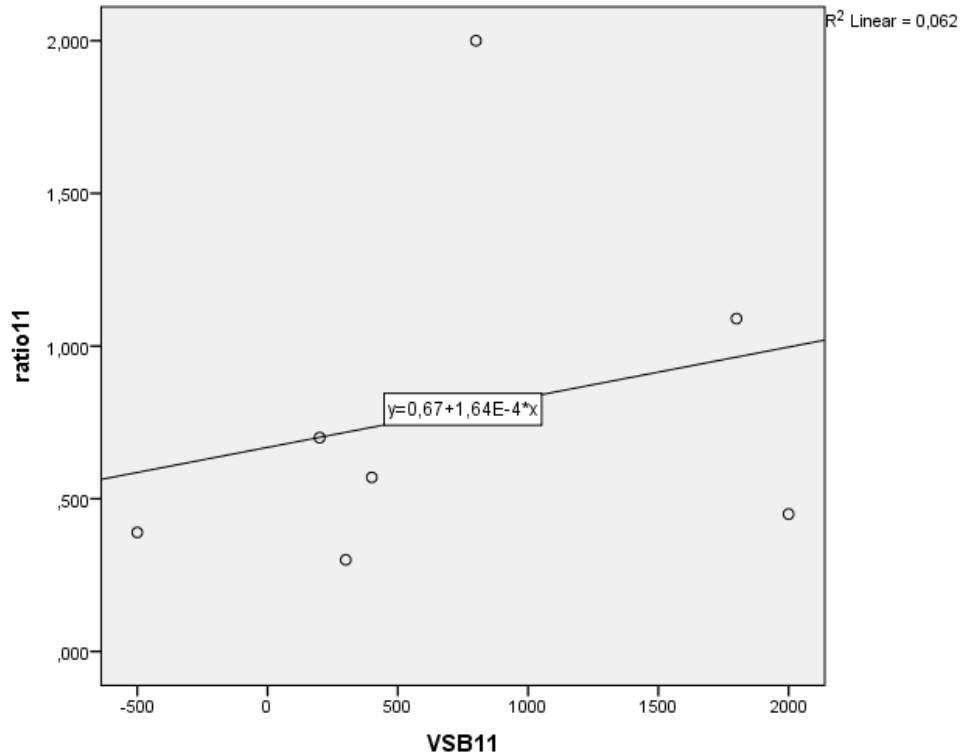
Фигура 29. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на десетия ден



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 29 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.

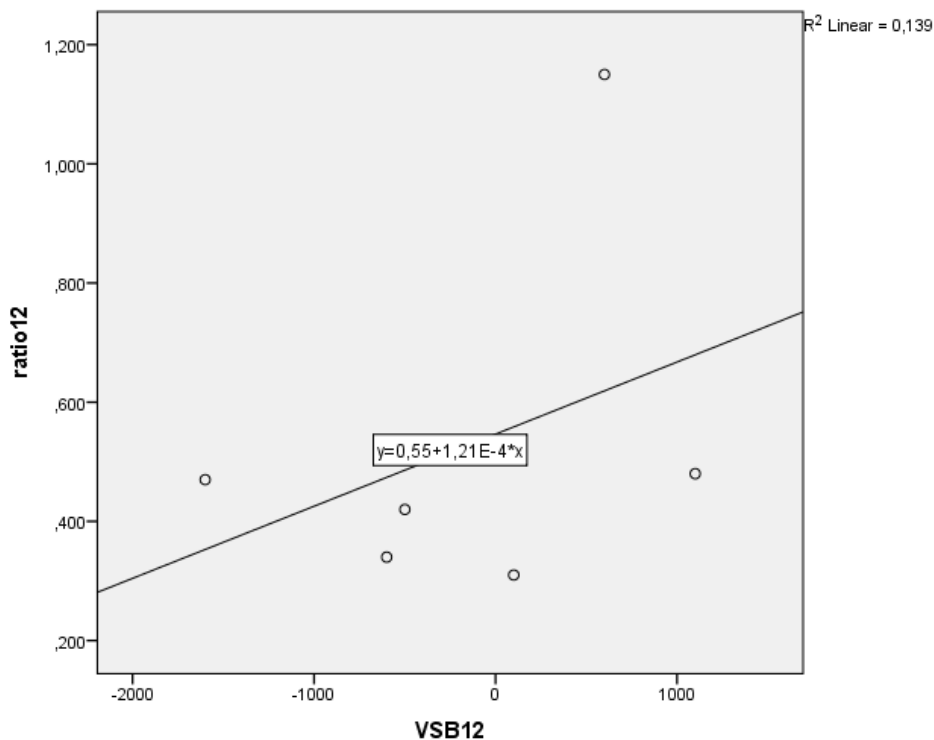
Фигура 30. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на единадесетия ден



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 30 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.

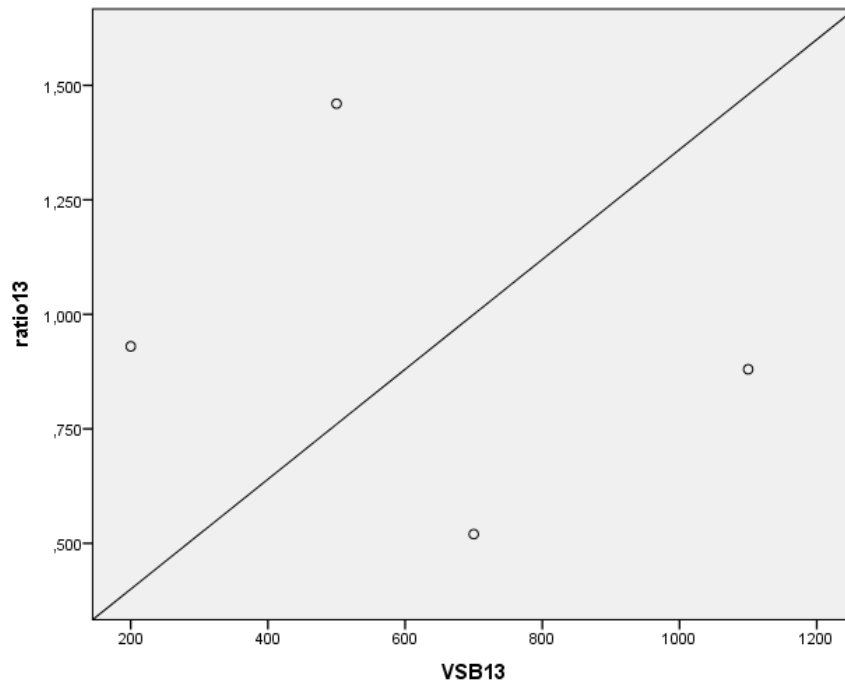
**Фигура 31. Връзка между водно-електролитния баланс и
коэффициента на Линдегаард на дванадесетия ден**



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 31 наблюдаваме положителна корелация на Пийърсън (0,373), което демонстрира по-висок коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемия, 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 32. Връзка между водно-електролитния баланс и коефициента на Линдегаард на тринадесетия ден



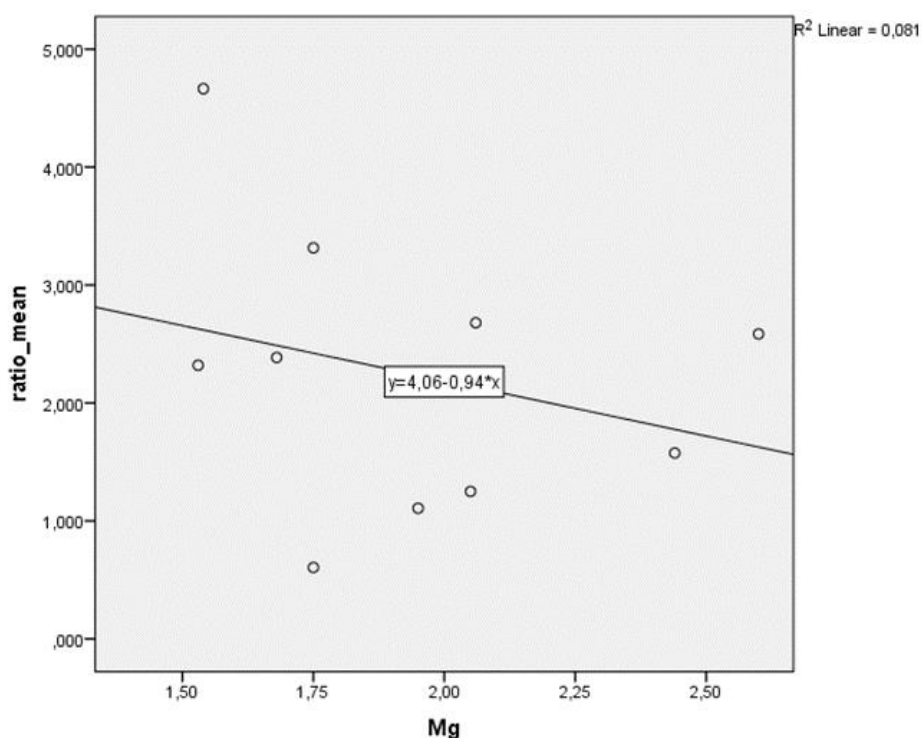
Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio13	0,95	0,39	4
VSB13	600,00	1474,55	8
Correlations			
		ratio13	VSB13
ratio13	Pearson Correlation	1	-0,275
	Sig. (2-tailed)		0,725
	N	4	4
VSB13	Pearson Correlation	-0,275	1
	Sig. (2-tailed)	0,725	
	N	4	8

На фигура 32 наблюдаваме отрицателна корелация на Пиърсън (-0,275), което демонстрира по-нисък коефициент на Линдегаард при пациенти с хиперволемиа, респективно по-лоша мозъчна перфузия. На 13-ия 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 33. 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)

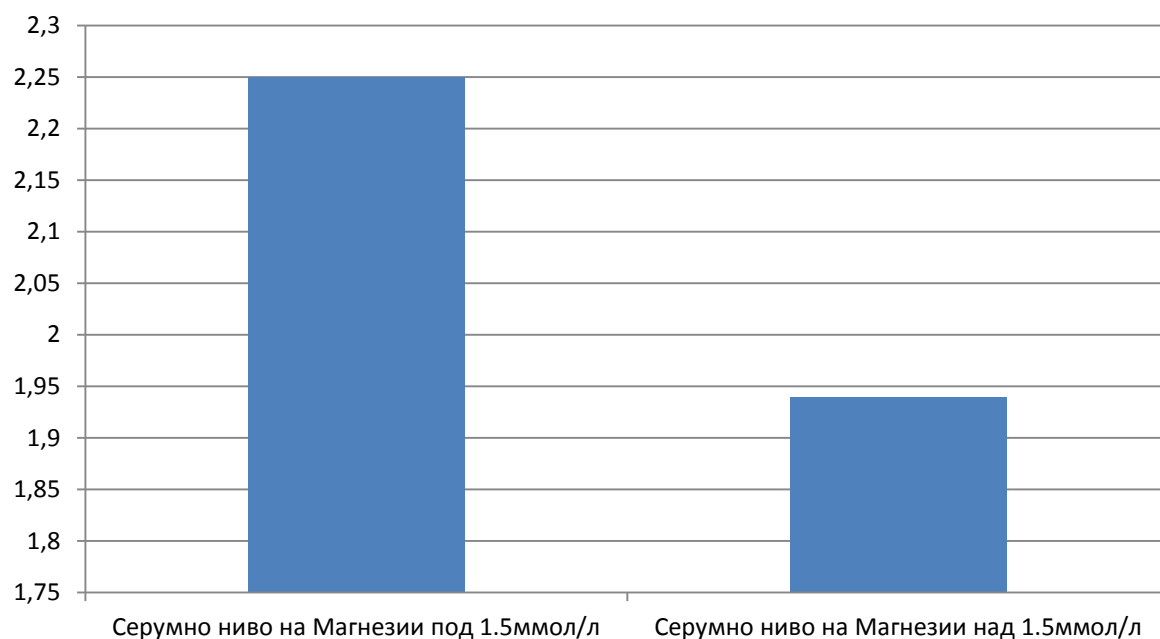


Descriptive Statistics			
	Mean	Std. Deviation	N
ratio_mean	2,24899	1,190398	10
Mg	1,9350	,36207	10

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. 34). Респективно се наблюдава по-добра мозъчна перфузия с 28,5%.

Фигура 34. Серумно ниво на магнезии



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

**Таблица 10. Стойности на коефициента на Линдегаард 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 (Спиърман)	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 11. Стойности на коефициента на Линдегаард 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 12. 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	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

Аневризмалната спонтанна субарахноидна хеморагия (аСАХ) е мозъчно съдово заболяване, което се нарежда сред водещите причини в България за инвалидност и mortalитет 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. Аневризмалната субарахноидна хеморагия се асоциира с висок морбидитет и mortalитет. 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 аневризмална субарахноидна хеморагия са обект на значителен брой литературни съобщения, които представят съответните демографски характеристики, рискови фактори и възможностите на съществуващите до момента терапевтични алтернативи. Аневризмалната 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 mortalитета от аневризмалния субарахноиден кръвоизлив. Съществуват проучвания сравняващи ефективността и разходите на основните терапевтични методи на лечение при аневризмална 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 mortalитет. 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 по-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 ЛИНДЕГААРД 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 вазоспазъма. 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 вазодилаторна инфузия са задължителни при предизвикано от вазоспазма 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 вазоспазм.

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-ма 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 вазоспазм и допълнителните усложнения по време на интензивното лечение повлияват съществено резултатите от терапията.

5.1.2. Диагностика на вазоспазм

Вазоспазм 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 вазоспазм. Церебралната ангиография е златният стандарт за поставяне на диагнозата вазоспазм. 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 изследването. Честотата на вазоспазм 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 вазоспазм 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 Линдегаард).

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 вазоспазма. В ограничено проспективно рандомизирано проучване на фаза II, правастатин редуцира честотата на тежък вазоспазъм с 42%, а смъртността, свързана с вазоспазма 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 вазоспазма чрез контролиране на хипертония, хиперволемиа и хемодилуция ("тройна Н-терапия") се считаше за стандартно лечение след аСАХ. Съвременните терапевтични насоки обаче отхвърлят хиперволемията и хемодилуцията, като методи за профилактика на мозъчния вазоспазм. Нашето проучване има потвърдителен характер по отношение на твърдението, че хиперволемията не подобрява мозъчния вазоспазм. 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 хиперволемиа (Нст 0,32-0,33, положителен ВСБ за 24 ч. и по-високо от 14-16см воден стълб ЦВН), няма случаи на белодробен застой. Към момента по-скоро се препоръчва само лечение на ниските стойности на кръвно налягане и придържане към нормоволемиа, което кореспондира с получените от нас данни посредством ТКД по отношение на мозъчния вазоспазм.

Друга възможност за овладяване на вазоспазма 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 вазоспазм 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 ОИАЛ. 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 ОИАЛ 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 активизиране 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 хиперволемията. 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. Тясното 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 престои 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 < 90 mm Hg) не изисква лечение. Поддържането на по-високо САН може да стартира веднага след успешното емболизиране на кървилата 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 ТДК И ИЗМЕРВАНЕ НА КОЕФИЦИЕНТА НА ЛИНДЕГААРД

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

Данните в нашето изследване 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.

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 вазоспазъм. 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 хиперволемия (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 нормоволемия 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 ендovasкуларната 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 ендovasкуларната 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 показваха 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 компрометира 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

освобождането на Mg^{2+} от този комплекс. АТФ се свързва с Mg^{2+} с 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 квартил (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 аСАХ. 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).

Заклученията 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

- 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.

- 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.

- Пациентите с плазмени нива на магнезия над 1,5 mmol/l демонстрират понижаване на коефициента на Линдегаард при близки по стойност САН (92 \pm 0,7mmHg). Респективно пациентите, получавали магнезий, имат по-добра мозъчна перфузия установена посредством ТКД.

- 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 Infudibular Dilatation: Proof of Principle and Therapeutic Protocol. *Frontiers in Neurology*
doi: 10.3389/fneur.2022.913879.