

Методы профилактики и лечения ишемии мозга в хирургии артериальных аневризм

Одними из основных причин неблагоприятных исходов хирургического лечения артериальных аневризм, как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленном являются сосудистый спазм и ишемия мозга. Представлен анализ данных литературы, посвященных изучению возможностей различных методов профилактики и лечения ишемии мозга в хирургии артериальных аневризм. Ключевые слова: артериальные аневризмы головного мозга, хирургическое лечение, субарахноидальные кровоизлияния, сосудистый спазм, ишемия мозга, нейропротекторы, антиоксиданты, антигипоксанты.



А.А. Скороход

A.A. Skorokhod
Methods of prophylaxis and treatment of brain ischemia in case of surgical treatment of arterial aneurysms
The vasospasm and brain ischemia are the main causes of bad results after an intervention for arterial aneurysms rupture as well as in postponed period. The results of literature data analyses dedicated to the prophylactic and treatment of brain ischemia after surgical treatment of arterial aneurysms is represented.
Key words: arterial aneurysms of a brain, surgical treatment, subarachnoid hemorrhage, vasospasm, brain ischemia, neuroprotectors, antioxidants, antihypoxants.

Сосудистый спазм (СС) и ишемия мозга являются одной из основных причин неблагоприятных исходов после операции по поводу разрыва артериальных аневризм и плохих функциональных исходов в отдаленном периоде. Исходя из вышесказанного ясно, насколько актуальна проблема борьбы с СС и ишемией мозга, являющейся составной частью комплексного лечения больных в геморрагический период.

Одним из хирургических способов лечения сосудистого спазма и развивавшихся ишемических осложнений может явиться дилатация спазмированных сосудов с помощью баллонов-катетеров. С помощью баллона-катетера можно расширить супраклиноидную часть внутренней сонной артерии (ВСА) и участки М1 и М2 средней мозговой артерии (СМА). Чем быстрее была выполнена вазодилатация при выявленном спазме, тем быстрее отмечали увеличение локального мозгового кровотока, регресс ишемических осложнений, а частота послеоперационных летальных исходов у таких больных снизилась более чем на 11% [4].

Основным патогенетическим фактором развития СС и ишемии мозга являются продукты распада крови в ликворных пространствах основания мозга. В связи с этим многие авторы предлагают хирургические доступы не только для клипирования аневризмы (исходя из ее локализации), но и для полного и менее травматичного удаления сгустков из базальных цистерн с учетом интенсивности и распространенности кровоизлияния [17]. Тем не менее, ни один из предложенных хирургических доступов не позволяет полностью удалить сгустки крови из цистерн основания мозга. Поэтому

операция часто дополняется санацией пространства в области АА, цистерн основания мозга или желудочков в послеоперационном периоде через дренажи, оставляемые после хирургического вмешательства. Для быстрой санации цистерн ряд авторов используют ирригацию ферментов в ликворосодержащие пространства [19]. Некоторые нейрохирурги производят орошение сосудов мозга во время операции раствором нимодипина. Удаление сгустков крови из субарахноидальных цистерн, дополненное их санацией в послеоперационном периоде, позволяет до минимума снизить вероятность возникновения сосудистого спазма после ранних операций. Так, ирригация цистерн раствором урокиназы (60-120 ЕД/мл) и раствором аскорбиновой кислоты (2-4 мг/мл) на основе раствора Рингера (20-60 мл/ч) позволила снизить частоту ишемических осложнений вследствие спазма у 106 больных с кровоизлиянием III-IV типа по Fisher до 2,8%. В группе больных из 96 человек с таким же характером кровоизлияния, но без цистернальной ирригации урокиназы и аскорбиновой кислоты, ишемические осложнения развивались в 38,5%. Показана возможность использования тканевого активатора плазминогена (в дозе 0,5 мг каждые 8 часов в течение 5 суток) для предотвращения ишемических осложнений после операций, выполненных в первые 48 часов после САК [19].

Однако, дренирование цистерн основания мозга с целью предотвращения СС способствует возникновению гидроцефалии в послеоперационном периоде [5]. Объясняют это усиленными фиброзными изменениями в паутинной оболочке и нарушением естественной абсорбции ликвора во время цистернального дренирования.

Среди консервативных методов профилактики и лечения СС и вызванной им ишемии мозга при АА основными являются: создание умеренной гипотермии [2], создание условий умеренной артериальной гипертензии и гиперволемии [15], улучшения реологических свойств крови [8], использование фармакологических препаратов [2, 9].

В целом является общепризнанным, что умеренная гипотермия (внутренняя температура 34-33°C) обладает определенным защитным эффектом, но только глубокая гипотермия (менее 22-17°C) обладает способностью действительно реально и значимо снижать скорость потребления кислорода мозгом [2].

Индукцированную артериальную гипертензию и гиперволемию применяют обычно после выключения АА из кровотока. Однако среди осложнений, выявляемых при использовании артериальной гипертензии и гиперволемии, отмечалось увеличение частоты повторных САК и сердечно-легочных осложнений [15].

Для улучшения мозгового кровотока при СС имеет значение также уровень гематокрита (обратно-пропорциональная зависимость), отражающего вязкость крови. Показано, что мозговой кровоток при ишемии мозга на фоне СС улучшается с применением гемодилюции, достигнутой снижением гематокрита. Оптимальный уровень гематокрита, позволяющий улучшить мозговой кровоток и в то же время осуществить нормальную оксигенацию, составляет 30-35% [20].

Основными фармакологическими препаратами, используемыми в нейрохирургической практике для профилактики и лечения СС и вызванной им ишемии мозга, длительное время были барбитураты. Ранее в экспериментальных исследованиях было показано, что критическое время прекращения кровотока по магистральным сосудам мозга, в условиях нормотермии и отсутствия эффекта фармакологических препаратов, составляет всего 5-7 мин. При превышении этого периода времени развивается ишемический очаг в бассейне окклюзированного сосуда. Так же, в эксперименте было показано, что предварительное введение барбитуратов лабораторным

животным значительно увеличивает продолжительность критического периода. Однако, в последующие годы были получены убедительные данные свидетельствующие с наличии сложного комплекса последовательно развивающихся биохимических процессов, приводящих к повреждению и гибели нейронов (свободно-радикальный, кальциевый, осмотический и др.). Соответственно, было предложено применение фармакологических препаратов блокирующих развитие отдельных звеньев этих процессов [3].

В настоящее время для профилактики и лечения ишемии мозга используются антагонисты кальция и, прежде всего – нимодипин, никардипин, флунаризин [12].

Показан положительный эффект внутривенного введения ингибитора тромбоза А2 синтетазы (ОКУ-1581) после операции. Так, у 22 больных, оперированных в первые трое суток после САК тяжелый СС развился в 47%, легкий или умеренный – в 37%, а у 27 больных, получавших препарат ОКУ-1581, тяжелый СС развился в 23%, легкий или умеренный – в 54%. Частота стойких ишемических осложнений в первой группе больных составила 32%, а во второй – в два раза реже – 15% [29]. Некоторые нейрохирурги отмечали снижение частоты спазма с 32% до 26% при использовании, аминакапроновой кислоты, резерпина и канамицина [21].

Описан и положительный эффект использования аскорбиновой кислоты, разрушающей оксигемоглобин и тем самым предотвращающий его спазмогенное действие [25]. Для предотвращения спазма и ишемии мозга использовали гепарин (6-8 тыс.ЕД) и верапамил (60-120 мг) каждые 6 часов после клипирования АА [27]. Для лечения спазма применяли иммуносупрессоры (циклопарин А или 2-хлор-2'-диоксиденозин [24]. Исследуются возможности и таких препаратов как папаверин [22], новокаинамид [6, 7], аспирин [18], нитроглицерин [23], милдронат [10].

Для определения комплекса консервативной терапии при хирургическом лечении АА важное значение имеет знание патогенеза тех ишемических и гипоксических изменений в ткани мозга, которые развиваются в острейшем периоде САК [3, 6, 7].

Детально выяснены нарушения углеводного, водно-электролитного обмена при гипоксии. Изучение липидного и белкового обмена в гипоксической и поврежденной ткани мозга началось в последнее десятилетие. Результатом этих исследований явилось установление важных данных как в эксперименте, так и в клинике, что уже в первые минуты и часы после ишемии и гипоксии грубо нарушается обмен липидов, фосфолипидов и пептидов. Образуется большое количество продуктов их полураспада перекисных соединений, которые запускают порочный круг дальнейших и более грубых изменений в мозге, приводя к его отеку, повышению внутричерепного давления. Это, в свою очередь, создает дополнительные неблагоприятные условия кровообращения мозга еще более усугубляя гипоксию и увеличивает количество перекисных соединений [3].

Современный этап изучения патогенеза гипоксии мозга характеризуется дальнейшим проникновением в сущность мембранно-энзиматических процессов, обеспечивающих гомеостаз ткани мозга. Одним из быстроразвивающихся направлений является нейрохимия липидных систем и, в частности, исследование свободно-радикального (перекисного) окисления (СРО) липидов (ПОЛ) [7]. Достаточно успешно развивается новое направление нейрофармакологии – применение ингибиторов свободно-радикальных реакций антиоксидантов и антигипоксантов для коррекции обменных нарушений, сопровождающих перечисленные выше патологические состояния [3].

Патологическая активация ПОЛ ограничивается постоянным функционированием

естественных клеточных и внеклеточных антиоксидантных механизмов. Их дисбаланс либо повреждение могут приводить к увеличению накопления в клеточных структурах перекисных продуктов, дезинтегрирующей деятельности цитомембран, со всеми вытекающими из этого последствиями. Учитывая это, актуальность приобретает поиск методов стимуляции эндогенных антиокислительных резервов либо экзогенное восполнение антиокислительного потенциала. Указанное может быть реализовано: а) путем снижения активности эндогенных генераторов активных форм кислорода и перекисей липидов; б) повышением активности ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем [7].

Первая возможность реализуется в клинике при применении барбитуратов. Однако по мере накопления опыта, оказалось, что данная терапия не решает всех проблем. Так, в высоких дозах, каковые собственно и оказывают церебропротекторное действие, барбитураты угнетают функцию сердечно-сосудистой системы, вызывают уменьшение сократительной способности миокарда, нарушают сердечный ритм, вплоть до остановки сердца, приводят к артериальной гипотензии, уменьшают органную кровоток печени, почек, легких, сердца [28].

Второй способ в настоящее время может быть осуществлен с помощью применения естественных и синтетических антиоксидантов и антигипоксантов. Анализ фармакологического действия применяемых лекарственных средств антиоксидантного комплекса позволяет подразделить их на: антиоксиданты прямого, непрямого и смешанного действия. К первым относятся вещества, непосредственно блокирующие те или иное звено СРО или нейтрализующие токсические промежуточные продукты этих реакций (альфа-токоферол, аскорбат, барбитураты, маннитол, эмоксипин). Ко вторым – препараты, участвующие в свободно-радикальных реакциях, но препятствующие активации промоторов, а также предшественников таких реакций – антагонисты кальция, ингибиторы циклооксигеназы, фосфолипазы, ксантиноксидазы. К третьим – лекарственные средства, которые, наряду с антирадикальным действием, инактивируют катализаторы или проявляют синергические с прямыми антиоксидантами свойства (унитиол, купренил, глюкокортикоиды) [3].

Нами использовались препараты: диавитол и пантенол, обладающие антиоксидантной и антигипоксантной активностью.

Диавитол – мультимодальный пептидергический препарат, представляющий собой депротенинизированный гидролизат сыворотки крови эмбрионов сельскохозяйственных животных. Сдвиг в “эмбриональную сторону” в выборе сырья для производства диавитола подразумевает наличие у него свойств, отличных от аналогов (актовегина, солкосерила). Предварительные данные изучения сравнительной активности диавитола, солкосерила и актовегина на культуре нервной ткани подтверждают это предположение (Федулов А.С. и соавт., 1995-1997 гг.). Диавитол обладает широким спектром фармакологической активности, оказывает антигипоксическое, противовирусное, иммуномодулирующее, ранозаживляющее действие. Тонкие механизмы действия диавитола еще до конца не изучены. Препарат прошел клинические испытания в офтальмологии, гастроэнтерологии, хирургии, лечении очаговых травматических повреждений, где показал свою эффективность в отношении упомянутых изучавшихся эффектов [11].

Пантенол – витаминный предшественник пантотеновой кислоты (ПАК), её спиртовое производное, в последние годы с успехом применяется в качестве самостоятельного лекарственного средства. Исследования проводимые в Институте биохимии НАНБ

г.Гродно (под руководством члена-корреспондента НАН Б профессора Мойсеёнка А.Г.) показали выраженное антиоксидантное действие препарата. Учитывая уникальные свойства препарата (в частности, его водо- и липидорастворимость, что дает возможность полноценного и быстрого проникновения соединения через различные биомембраны) особенно широкое применение препарат нашел в дерматологии, офтальмологии и косметологии. В последние годы изучено цитопротекторное действие препарата при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностях, в кардиохирургии – при холодовой кардиopleгии и реперфузии. Нейротропная активность препарата подтверждена в экспериментальных исследованиях Дорофеева Б.Ф. и соавт. (1985-1994) [1]. Механизм действия пантенола и диавитола на патогенез гипоксии мозга при разрывах артериальных аневризм представлен на рис. 1.

Ведущая роль продуктов липопероксидации – активных форм кислорода (АФК) радикалов и перекисей – в патогенезе ишемии общепризнана и, бесспорно, обосновывает лечебное применение ингибиторов ПОЛ, антиоксидантных и антигипоксантных средств.

С другой стороны, успешное и эффективное применение антиоксидантов и антигипоксантов при лечении ишемических поражений мозга в эксперименте и в клинике является весьма убедительным доказательством значимости активации ПОЛ в механизме ишемических нарушений при САК [3, 13].

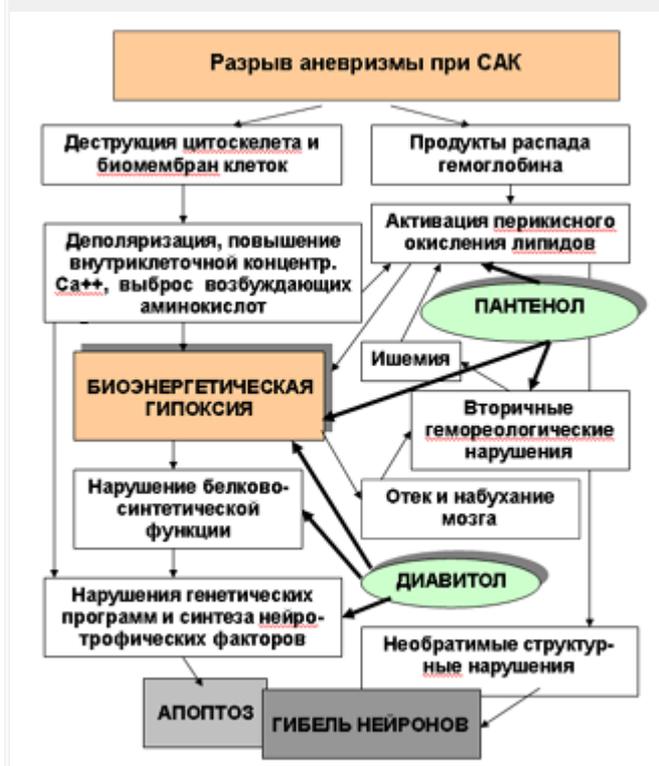


Рис. 1.4. Упрощенная схема патогенеза гипоксии мозга при разрывах артериальных аневризм и механизма действия пантенола и диавитола.

Однако совершенно очевидно, что особенности структурно-функциональной организации мозга, наличие гематоэнцефалического барьера, своеобразие структуры физиологической АО-системы мозга налагают существенные ограничения на выбор пригодных энцефалотропных препаратов. Далеко не все из антиоксидантов, доказавшие свою эффективность при лечении и профилактике самых различных заболеваний человека, пригодны для лечения ишемии мозга [13].

Искомые АО-препараты прежде всего должны легко поступать в мозг, проникать

через гематоэнцефалический барьер, не повреждая его. Они должны быть хорошо растворимы в воде, – это обеспечивает быстроту их доставки в пораженные участки мозга и взаимодействие с АФК, растворенными в крови, межклеточной и внутриклеточной жидкости, содержащимися в стенке сосудов, плазматических мембранах клеток. С другой стороны, крайне желательно, чтобы АО-препарат был растворим и в жирах – это обеспечивает его эффективность в отношении и липидных перекисей, эпоксидов, липидных радикалов.

К сожалению, растворимость в воде и в липидах очень редко сочетается в одном препарате – жирорастворимые же антиоксиданты, особенно биогенной природы (α-токоферол, в-каротин, ретинол) начинают эффективно функционировать лишь после встраивания в структуру мембран, т.е. через 18-24 ч. после введения. Поэтому для защиты мозга применяют антиоксиданты, способные проникать в мозг или по крайней мере накапливаться в его микроциркуляторном русле [14].

Относительно сроков введения нейропротекторов также существуют различные точки зрения. Большинство специалистов, исходя из ранней активации ПОЛ при ишемии считают целесообразным назначать нейропротекторную терапию как можно раньше. Однако отдельные авторы рекомендуют начинать введение нейропротекторов после 10-30 минутной реперфузии – по достижении максимального уровня продуктов ПОЛ в ишемическом очаге [16].

Таким образом, нейропротекторная терапия уже заняла прочное место в арсенале лечебных средств при ишемических и геморрагических поражениях мозга, в том числе и сопутствующих САК. Эффективность применения нейропротекторов при ишемии служит мощным стимулом к поиску новых, более эффективных средств антиоксидантной и антигипоксикантной защиты мозга при хирургическом лечении артериальных аневризм головного мозга. Есть все основания рассчитывать на дальнейшее успешное продвижение в этом направлении.

Литература

1. Дорофеев Б.Ф., Мойсеёнок А.Г. Комплексное исследование фармакологических и фармакокинетических свойств пантенола в эксперименте и в клинике // Пантенол и другие производные пантотеновой кислоты: биохимия, фармакология и медицинское применение: Материалы международного симпозиума / Институт биохимии НАН РБ. – Гродно, 1998. – С. 57-62.

2. Зельман В., Баяйт А., Крохин К. и др. Стратегия защиты мозга во время операций по поводу внутричерепных артериальных аневризм: сравнение интраоперационного применения пропофола, этоминада и кетамина с использованием корковых вызванных потенциалов и мониторинга биоэлектрического молчания ЭЭГ во время временного клипирования несущего сосуда / Вестник интенсивной терапии. – 1998. - № 2. – С. 26-30.

3. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – «Знание-М» Москва, 2000. – С. 344.

4. Зубков Ю.Н., Никифоров Б.М., Шустин В.А. Начальный опыт дилатации спазмированных мозговых сосудов в остром периоде разрыва артериальных аневризм // Вопросы нейрохирургии. – 1983. - № 5. – С. 17-23.

5. Крылов В.В., Гусев С.А., Титова Г.П., Гусев А.С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии // Москва, 2001– С. 208.

6. Олешкевич Ф.В. Хирургическое лечение больших артериальных аневризм головного мозга / Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сб. науч. тр. сотр.

МГМИ. – Минск, 1996, Т. 2. – С 358-359.

7. Олешкевич Ф.В., Федулов А.С. Современное комплексное лечение сосудистых нейрохирургических заболеваний / Актуальные проблемы биологии и медицины: Сб научн. тр. сотр. МГМИ. – Минск, 1994, Т. 1. – С. 68 – 73.

8. Рачков Б.М., Асатурян Г.А., Зубков Ю.Н. и др. Функциональное значение внутренних сонных артерий и коллатерального кровотока в хирургии аневризм сосудов головного мозга // Вопросы нейрохирургии. – 1982. - № 2. – С. 17-23.

9. Скороход А.А., Олешкевич Ф.В. Пантенол в профилактике ишемии мозга при хирургическом лечении артериальных аневризм // Материалы международного симпозиума “Биохимия, фармакология и клиническое применение производных пантотеновой кислоты”, 2003 г., Гродно, стр.155-160

10. Старченко А.А., Хилько В.А., Гайдар Б.Г. и др. Особенности адаптационных реакций иммунной системы организма после операций по поводу сосудистых аномалий // Вопросы нейрохирургии. – 1995. - № 4. – С. 13-16.

11. Федулов А.С., Шемагонов А.В., Олешкевич Ф.В. и др. Нейропротекторная терапия инсульта с использованием диавитола // Рецепт. – 1998, № 4. – С. 41-48.

12. Barker F.G., Ogilvy S. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis // J. of Neurosurg. -1996. - Vol. 84, N3. - P.405-414.

13. Corbett D., Nusse S. The problem of assessing effective neuroprotection in experimental cerebral ischemia // Progr. in Neurobiol. – 1998. – Vol. 54. – P. 531-548.

14. Hall E.D. Neuroprotective efficacy of microvascularly-localized versus brain-penetrating antioxidants // Acta Neurochir. Suppl. (Wien). – 1996. – Vol. 66. – P. 107-113.

15. Hansen D., Hannemann J., Specht M. et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage. Therapeutic value of treatment with calcium antagonists, hypervolemic hemodilution and induced arterial hypertension // Anast. – 1995. – Vol. 44. – P. 219-229.

16. Horakova L., Lukovic L., Uraz V. et al. Time course of lipid peroxidation during incomplete ischaemia followed by reperfusion in rat brain // Physiol. Bohemoslov. – 1990. – Vol.39, № 6. – P. 513-516.

17. Ito Z. The microsurgical anterior interhemispheric approach suitably applied to ruptured aneurysms of the anterior communicating artery in the acute stage // Acta Neurochirurgica. – 1992. - Vol. 63, № 1-4. – P. 85-89.

18. Juvela S. Aspirin and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage // J. of Neurosurg. – 1995. – Vol.82, № 6. – P. 945-953.

19. Kodama N., Sasaki T., Yamanobe K. et al. Prevention of vasospasm-cisternal irrigation therapy with urocinase and ascorbic acid // 9th European congress of Neurosurgery. Book of Abstracts. - Moscow. - 23-28 June. - 1991. – P. 22.

20. Kee D.B., Wood J.H. Experimental hemodialysis and rheologic alterations of blood flow in carotid stenosis following hemodilution // Neurology. - 1986. - Vol.36. - P.230.

21. Knuchey N.W., Stokes B.A.R. Medical Management of Patients following a Ruptured Cerebral Aneurysms with e-Aminocaproic Acid, Kanamycin and Reserpine // Surg Neurology. – 1982. - Vol. 17. – P. 181-185.

22. Luer M.S., Dujovny M., Slavin K.V. et al. Regional cerebral oxygen saturation during intra-arterial papaverine therapy for vasospasm: case report // Neurosurg. - 1995. - Vol.36. - P.1033-1036.

23. Nakao K., Murato H., Kanamura K. et al. Effects of nitroglycerin on vasospasm and

cyclic nucleotides in a primate model of subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. - 1996. - Vol.27, № 9. - P. 1882-1887.

24. Pastuszko M., Bidzinski J., Ryba M. et al. Immunosuppressive Therapy in Subarachnoid Hemorrhage // X International Congress of Neurological Surgery. – Abstracts. – Acapulco. – October 17-22, 1993. – P. 59.

25. Satj M., Kawakami M., Jamanabe K. et al. Prevention of cerebral vasospasm experimental studies on the degradation of oxyhemoglobin by ascorbic acid // 9th European congress of Neurosurgery. Book of Abstracts. - Moscow. - 23-28 June. - 1991. – P. 40.

26. Selman W.R., Spetzler R.F., Roski R.A. et al: Barbiturate coma in focal cerebral ischemia. Relationship of protection to timing of surgery // *J. Neurosurg.* – 1982. – Vol. 56. – P. 685-690.

27. Smith R.R., Miller J.D., Jamamoto J., Bernanke D.H. Vasospasm prevention with heparin and verapamil // 9th European congress of Neurosurgery. Book of Abstracts. - Moscow - 23-28 June. - 1991. – P. 41.

28. Spetzler R.F., Martin N., Hadley M.N. et al: Microsurgical endarterectomy under barbiturate protection: a prospective study // *J. Neurosurg.* – 1986. Vol. 65. – P. 63-73.

29. Tani E., Meda J., Fukomori T. et al. Effect of selective inhibitor of thromboxane A₂ synthetase on cerebral vasospasm after early surgery // *J. of Neurosurg.* – 1994. - Vol. 80, № 79. – P. 224-229.