

ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЬТЕРНАТИВНИХ МЕТОДІВ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ У ХВОРИХ З ІНТРАКРАНІАЛЬНИМИ АНЕВРИЗМАТИЧНИМИ КРОВОВИЛИВАМИ

С.О. Дудукіна

Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова (головний лікар - проф. С.А. Риженко)
Відділення нейроанестезії

Реферат

Мета. Поліпшення результатів лікування хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами шляхом використання альтернативних методів попередження та лікування вторинної ішемії мозку у хворих.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 328 пацієнтів із інтракраніальними аневризматичними крововиливами. Проведено 257 пацієнтам інтракраніальне операційне втручання - кліпінг артерійної аневризми, 71 хворого оперували ендovasкулярним методом. Для попередження розвитку вторинної ішемії мозку у 48 пацієнтів при інтракраніальному втручанні використовували профілактичну гіпотермію. Для лікування внутрішньочерепної гіпертензії та вторинної ішемії мозку у 29 пацієнтів з ускладненнями в післяопераційному періоді використовували терапевтичну гіпотермію. 43 пацієнтам із ознаками артерійного судинного спазму був призначений симвастатин дозою 80 мг на добу.

Результати й обговорення. Загальна кількість інтра- та післяопераційних ускладнень у групі хворих, яким стосували профілактичну гіпотермію була меншою ($p=0,038$ ($u=2,08$) - $OR=0,531$ [0,265; 1,063]). Покращення загальних результатів при використанні профілактичної гіпотермії відбувається за рахунок меншої летальності ($p=0,002$ ($u=3,113$)) та кращого відновлення неврологічних функцій після розвитку ускладнень ($p=0,019$ ($u=-2,337$)). Використання терапевтичної гіпотермії у післяопераційному періоді у хворих із вираженою внутрішньочерепною гіпертензією та вторинною ішемією мозку приводила до вірогідного зменшення летальності ($p=0,000001$ ($u=4,89$)) та сприяла кращому відновленню неврологічного дефіциту ($p=0,002$ ($u=-3,052$)). При використанні симвастатину у пацієнтів із ангіоспазмом у 3 рази зменшувалася частота розвитку ішемічного інсульту після операційного втручання ($p=0,001$ ($u=3,3$) - $OR=3,15$ [1,511; 6,568]). Використання симвастатину покращувало результати лікування ($OR=3,26$ [1,5; 7,073]) завдяки кращому відновленню неврологічного дефіциту ($p=0,008$ ($u=-2,64$)) та попередженню тяжкої інвалідизації ($p=0,003$ ($u=2,944$)).

Висновки. Застосування профілактичної гіпотермії при інтракраніальному операційному втручанні аневризм, терапевтичної гіпотермії у післяопераційному періоді у хворих із вираженою внутрішньочерепною гіпертензією та вторинною ішемією мозку, симвастатину при артерійному судинному спазмі покращує загальні результати лікування хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами.

Ключові слова: інтракраніальні аневризматичні крово-

виливи, профілактична гіпотермія, терапевтична гіпотермія, симвастатин

Abstract

EFFECTIVENESS OF ALTERNATIVE METHODS OF SECONDARY RECURRENT CEREBRAL ISCHEMIA PREVENTION AND TREATMENT IN PATIENTS WITH INTRACRANIAL ANEURISM HAEMORRHAGE

S.O. DUDUKINA

Regional Clinical Hospital in Dnipropetrovsk

Aim. Improvement of the treatment results in patients with intracranial aneurism haemorrhage by means of alternative methods of prevention and treatment of recurrent cerebral ischemia.

Materials and Methods. Research: 328 patients with intracranial aneurism haemorrhage and cerebral angiospasm have been included in the research. 257 patients have undergone intracranial operational treatment, i.e., arterial aneurism clipping. 71 patients were operated by endovascular method. To prevent recurrent cerebral ischemia, prophylactic hypothermia was used in 48 patients in the course of the operative treatment. To treat intracranial hypertension and recurrent cerebral ischemia in 29 patients with complications in the postoperative period, therapeutic hypothermia was used. Simvastatin 80mg/d was prescribed to 43 patients with arterial vascular spasm.

Results and Discussion. Total numbers of intra- and post-surgery complications in the group of patients where hypothermia had been used were reliably lower ($p=0,038$ ($u=2,08$) - $OR=0,531$ [0,265; 1,063]). Improvement of general results while using prophylactic hypothermia is due to minor mortality ($p=0,002$ ($u=3,113$)) and better restoration of neurological functions after the development of complications ($p=0,019$ ($u=-2,337$)). Usage of therapeutic hypothermia in the post-surgery period in patients with severe intracranial hypertension and recurrent cerebral ischemia led to reliable decrease of mortality ($p=0,000001$ ($u=4,89$)) and promoted better restoration of neurological deficits ($p=0,002$ ($u=-3,052$)). The use of simvastatin in patients with cerebral angiospasm reliably decreases the rate of ischemia stroke after operational treatment ($p=0,001$ ($u=3,3$) - $OR=3,15$ [1,511; 6,568]). The use of simvastatin also leads to better treatment outcomes ($OR=3,26$ [1,5; 7,073]) due to restorations of neurological deficits

($p=0,008$ ($u=-2,64$) and prevention of disability ($p=0,003$ ($u=2,944$)).

Conclusions. Usage of prophylactic hypothermia during intracranial operational aneurism elimination, and therapeutic hypothermia in the post-surgery period in patients with severe intracranial hypertension and cerebral angiospasm improve general immediate treatment outcomes in patients with intracranial aneurism haemorrhage.

Keywords: intracranial aneurism haemorrhage, prophylactic hypothermia, therapeutic hypothermia, simvastatin

Вступ

У джерелах літератури продовжується накопичення різних досліджень щодо ефективності гіпотермії, як нейропротективного агента й, враховуючи патофізіологічні ефекти гіпотермії, її ефективність потребує подальших досліджень [3, 7, 8, 9]. Висліди щодо ефективності статинів, як методу лікування церебрального судинного спазму суперечливі [2, 4, 6, 10] і потребують подальшого вивчення проблеми.

Мета дослідження: поліпшення результатів лікування хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами шляхом використання альтернативних методів попередження та лікування вторинної ішемії мозку.

Матеріал і методи

У дослідження включено 328 пацієнтів із інтракраніальними аневризматичними крововиливами, які перебували на лікуванні у КЗ "Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова" у терміни від 2005 до 2013 року. Проведено 257 пацієнтам інтракраніальне операційне втручання - кліпування артерійної аневризми, 71 хворого оперували ендovasкулярним методом. Альтернативними методами попередження та лікування вторинної ішемії мозку вважали профілактичну гіпотермію (ПГ) та терапевтичну гіпотермію (ТГ) та використання статинів. Для попередження розвитку вторинної ішемії мозку у 48 пацієнтів із рівнем свідомості 14-15 балів за шкалою коми Глазго (GCS) при інтракраніальному втручанні використовували ПГ. Контрольною групою для ПГ вважали групу із 211 пацієнтів із аналогічним початковим рівнем свідомості, яких оперували в умовах нормотермії. Для лікування внутрішньочерепної гіпертензії та вторинної ішемії мозку у 29 пацієнтів із ускладненнями у післяопераційному періоді використовували ТГ. Контрольною групою для ТГ вважали групу із 74 пацієнтів із

аналогічними ускладненнями, яких лікували в умовах нормотермії. Із ознаками артерійного судинного спазму 43 пацієнтам призначали симвастатин (С) дозою 80 мг на добу. Контрольною вважали групу із 121 пацієнтів із виявами ангіоспазму, яким С не стосували.

Гіпотермію проводили за допомогою апарату Blanketrol II виробництва компанії Cincinnati Sub-Zero за модифікованим методом Gal R. [1]. ПГ тривала до моменту кліпування аневризми. ТГ використовували протягом 48 годин. Результати лікування оцінювали на момент закінчення стаціонарного лікування, через 30 діб та 6 місяців після виписки за шкалою наслідків Глазго (GOS). Для класифікації результатів лікування умовно "добрими" вважали результати хворих із оцінкою лікування за шкалою GOS 4 та 5, відповідно "поганими" - 1, 2, 3.

Наявність відмінностей між якісними показниками встановлювали на основі критерію 2. Для визначення сили зв'язку між такими показниками на основі статистики 2 визначали коефіцієнт сполученості Крамера. Для оцінки прогностичної цінності альтернативних методів щодо загальних результатів лікування використовували відношення шансів (OR) [5].

Результати й обговорення

Застосування альтернативних методів попередження та лікування вторинної ішемії мозку із високим ступенем вірогідності пов'язано із результатами лікування: ПГ - GOS=0,196 ($p=0,041$); ТГ - GOS=0,411 ($p=0,002$); С - GOS=0,268 ($p=0,0000001$).

Загальна кількість інтра- та післяопераційних ускладнень у групі хворих, яким стосували ПГ, була меншою у два рази (OR=0,531 [0,265; 1,063], ніж у хворих, яких оперували в умовах нормотермії (табл. 1).

За показниками GOS при виписуванні зі стаціонару результати лікування були кращими при використанні ПГ. Відзначено, що у 2,5 рази більше хворих, які мали "добрі", ніж "погані" результати лікування за GOS наприкінці стаціонарного лікування (OR=2,528 [1,162; 5,501]) (табл. 2).

Аналізуючи результати лікування за шкалою GOS встановлено, що їх поліпшення при використанні ПГ під час операційного втручання відбувається завдяки попередженню розвитку піс-

Таблиця 1

Кількість ускладнень у хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами при використанні профілактичної гіпотермії

ПГ/ускладнення	Немає ускладнень	Є ускладнення
Не використовували (0)	57,8% (122)	42,2% (89)
Використовували (1)	72,9% (35)	27,1% (13)
P 0-1	p=0,038 (u=-2,08)	p=0,038 (u=2,08)

p - рівень значущості під час порівняння, u - значення статистики під час порівняння відносних частот пацієнтів у групах

Таблиця 2

Результати лікування хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами при використанні профілактичної гіпотермії

ПГ/GOS	"добрий"	"поганий"
Не використовували (0)	63% (133)	37% (78)
Використовували (1)	81,3% (39)	18,8% (9)
P 0-1	p=0,005 (u=-2,785)	p=0,005 (u=2,785)

p - рівень значущості під час порівняння, u - значення статистики під час порівняння відносних частот пацієнтів у групах

Таблиця 3

Результати лікування (детальний аналіз) хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами при використанні профілактичної гіпотермії

ПГ/GOS	GOS 1	GOS 2	GOS 3	GOS 4	GOS 5
Не використовували (0)	16,1% (34)	0,9% (2)	19,9% (42)	21,8% (46)	41,2% (87)
Використовували (1)	4,2% (2)	0% (0)	14,6% (7)	39,6% (19)	41,7% (20)
P 0-1	p=0,002 (u=3,113)	p=0,155 (u=1,421)	p=0,358 (u=0,919)	p=0,019 (u=-2,337)	p=0,956 (u=-0,055)

p - рівень значущості під час порівняння, u - значення статистики під час порівняння відносних частот пацієнтів у групах

ляопераційних ускладнень, і, як наслідок, зниження летальності та краще відновлення неврологічних функцій після розвитку ускладнень (табл. 3).

Отож, включення у комплекс анестезіологічного забезпечення інтракраніальних операцій ПГ покращує безпосередні результати лікування хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами.

Використання ТГ у післяопераційному періоді у пацієнтів із вираженою внутрішньочерепною гіпертензією та вторинною ішемією мозку приводить до загального покращення результатів лікування цієї категорії хворих. У 2 рази більше хворих при застосуванні ТГ мали "добрі",

ніж "погані" результати за GOS (OR=2,036 [0,691; 6,001]. При детальному аналізі було виявлено, що застосування ТГ сприяє відновленню неврологічних функцій та зниженню летальності (табл. 4).

Використання С при наявності ознак ангіоспазму у пацієнтів із інтракраніальними аневризматичними крововиливами сприяло покращенню загальних результатів лікування у цієї категорії хворих (табл. 5).

При стосуванні С у 3,2 рази більше хворих мали "добрі", ніж "погані" результати лікування за шкалою GOS при виписуванні зі стаціонару (OR=3,266 [1,508; 7,073]). Призначення С у пацієнтів із ангіоспазмом приводило до змен-

Таблиця 4

Результати лікування (детальний аналіз) хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами, ускладненими внутрішньочерепною гіпертензією та вторинною ішемією мозку, при використанні терапевтичної гіпотермії

ТГ/GOS	GOS 1	GOS 2	GOS 3	GOS 4	GOS 5
Не використовували (0)	50% (37)	2,7% (2)	33,8% (25)	13,5% (10)	0% (0)
Використовували (1)	10,3% (3)	0% (0)	65,5% (19)	20,7% (6)	3,4% (1)
P 0-1	p=0,000001 (u=4,89)	p=0,152 (u=1,434)	p=0,002 (u=-3,052)	p=0,399 (u=-0,844)	p=0,309 (u=-1,018)

p - рівень значущості під час порівняння, u - значення статистики під час порівняння відносних частот пацієнтів у групах

Таблиця 5

Результати лікування хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами та артеріальним судинним спазмом при використанні симвастатину

Статини/GOS	"добрий"	"поганий"
Не використовували (0)	47,1% (57)	52,9% (64)
Використовували (1)	74,4% (32)	25,6% (11)
P 0-1	p=0,001 (u=-3,391)	p=0,001 (u=3,391)

p - рівень значущості під час порівняння, u - значення статистики під час порівняння відносних частот пацієнтів у групах

Таблиця 6

Частота ішемічного інсульту після операційного втручання у хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами

Статини/Ішемічний інсульт	Так	Ні
Не використовували (0)	60,3% (73)	39,7% (48)
Використовували (1)	32,6% (14)	67,4% (29)
P 0-1	p=0,001 (u=3,3)	p=0,001 (u=-3,3)

p - рівень значущості під час порівняння, u - значення статистики під час порівняння відносних частот пацієнтів у групах

Таблиця 7

Результати лікування (детальний аналіз) хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами та артеріальним судинним спазмом при використанні симвастатину

Статини/GOS	GOS 1	GOS 2	GOS 3	GOS 4	GOS 5
Не використовували (0)	21,5% (26)	0,8% (1)	30,6% (37)	23,1% (28)	24% (29)
Використовували (1)	14% (6)	0% (0)	11,6% (5)	27,9% (12)	46,5% (20)
P 0-1	p=0,244 (u=1,164)	p=0,315 (u=1,004)	p=0,003 (u=2,944)	p=0,543 (u=-0,608)	p=0,008 (u=-2,64)

p - рівень значущості під час порівняння, u - значення статистики під час порівняння відносних частот пацієнтів у групах

шення у 3 рази частоти розвитку ішемічного інсульту після операційного втручання (OR=3,15 [1,511; 6,568]) (табл. 6).

При детальному аналізі виявлено, що використання С поліпшує результати лікування завдяки кращому відновленню неврологічного статусу (табл. 7).

Вірогідно більша кількість пацієнтів, які отримували С, мали повне відновлення неврологічних функцій (GOS 5), й вірогідно менше пацієнтів залишалися тяжким інвалідами (GOS 3).

Отже, не дивлячись на суперечливі дані джерел літератури, застосування приведених альтернативних методів попередження та лікування вторинної ішемії мозку у хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами, призводить до поліпшення результатів їх лікування. Проведені дослідження дають підстави для вивчення ефективності сумісного застосування ПГ та С, ПГ із пролонгацією у ТГ при виникненні інтраопераційних ускладнень.

Висновки

1. Застосування профілактичної гіпотермії у хворих

із інтракраніальними аневризматичними крововиливами призводить до зменшення кількості ускладнень в інтра- та післяопераційному періоді та покращує загальні результати лікування.

2. Використання терапевтичної гіпотермії у післяопераційному періоді у хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами, що ускладнилися вираженою внутрішньочерепною гіпертензією та вторинною ішемією мозку, призводить до покращення загальних результатів лікування за рахунок зменшення летальності та сприяє кращому відновленню неврологічного дефіциту.

3. Використання симвастатину дозою 80 мг на добу у хворих із інтракраніальними аневризматичними крововиливами та артеріальним судинним спазмом покращує результати лікування за рахунок попередження розвитку ішемічних ускладнень.

Література

- Gal R. Smrcka M: Mild hypothermia for intracranial aneurysm surgery // Bratislava Medical Journal 2008, 109(2), 66-70.

2. Garg K, Sinha S, Kale SS, Chandra PS, Suri A, Singh MM, Kumar R, Sharma MS, Pandey RM, Sharma BS, Mahapatra AK: Role of simvastatin in prevention of vasospasm and improving functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *British Journal of Neurosurgery* 2013, 27(2), 181-186.
3. Karnatovskaia LV, Wartenberg KE, Freeman WD : Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *The Neurohospitalist* 2014, 4(3), 153-163.
4. McGirt MJ, Garces Ambrossi GL, Huang J, Tamargo RJ: Simvastatin for the prevention of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution prospective cohort study. *Journal of Neurosurgery* 2009, 110(5), 968-74.
5. Nasledov A. SPSS 19: professionalnyj statisticheskij analiz dannyx / A. Nasledov. Spb.: Piter, 2011. - 400 s. Russian (Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А. Наследов. - СПб.: Питер, 2011. - 400 с.).
6. Sanchez-Pena P, Nouet A, Clarencon F, Colonne C, Jean B, Le Jean L, Fonfrede M, Aout M, Vicaut E, Puybasset L: Atorvastatin decreases computed tomography and S100-assessed brain ischemia after subarachnoid aneurysmal hemorrhage: a comparative study. *Critical Care Medicine* 2012, 40(2), 594-602.
7. Sherman AL, Wang MY: Hypothermia as a Clinical Neuroprotectant. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2014, 25(3), 519-529.
8. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Doerfler A, Schwab S, Kollmar R: Mild prolonged hypothermia for large intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013, 18(2), 178-183.
9. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C: European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 2013, 35 (2), 93-112.
10. Su SH, Xu W, Hai J, Wu YF, Yu F: Effects of statins-use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports* 2014, 25, 4:4573.