

# Химиоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. Калинин, С.С. Петриков

ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

*Сосудистый спазм церебральных артерий является основной причиной неблагоприятных исходов заболевания у пациентов в остром периоде разрыва артериальных аневризм. Несмотря на применение различных методов терапии, до настоящего времени нет эффективного способа профилактики и лечения сосудистого спазма. В последнее время в литературе появляются публикации результатов исследований, в которых получены обнадеживающие результаты применения химиоангиопластики в лечении сосудистого спазма.*

*Химиоангиопластика представляет собой инвазивное введение лекарственных препаратов в суженные сегменты церебральных артерий. При данном способе лечения происходит воздействие лекарственного средства непосредственно на эндотелий церебральных артерий, исключаются системные эффекты и снижение плазменной концентрации препарата вследствие его первичного прохождения через печень. Химиоангиопластику используют для восстановления проходимости не только проксимальных, но и дистальных участков спазмированных артерий головного мозга.*

*В данном обзоре литературы освещен способ лечения сосудистого спазма у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга с помощью химиоангиопластики. Наиболее распространенными препаратами для проведения химиоангиопластики являются папаверин, верапамил, нимодипин, никардинин, фазудил гидрохлорид, милринон и колфоросин доратат. Полученные обнадеживающие результаты подтверждают эффективность и перспективность данного метода лечения сосудистого спазма у больных с кровоизлиянием вследствие разрыва артериальных аневризм.*

**Ключевые слова:** аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, сосудистый спазм, ишемия головного мозга.

**Для цитирования:** Калинин А.А., Петриков С.С. Химиоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 60-67.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.9

## Chemical angioplasty for the treatment of cerebral vasospasm in patients with ruptured cerebral aneurysm

Aleksandr A. Kalinkin, Sergey S. Petrikov

*N.V. Sklifosofskiy Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia*

*Vasospasm of cerebral arteries is considered to be the main reason of unfavorable outcomes in patients in acute period of ruptured arterial aneurysms. Despite of availability of various therapeutic approaches, there is no effective way to prevent and to treat vasospasm so far. However, according to recently published works chemical angioplasty is considered as a promising technique for the treatment of vasospasm. This approach implies invasive drug administration in the narrowed segments of cerebral arteries which allows medicine to affect endothelium of cerebral arteries directly. This route of administration prevents development of systemic effects of a drug and decrease of plasma drug concentration because of its metabolism in liver. Chemical angioplasty is used not only in proximal but also in distal parts of the constricted cerebral artery. In this review, we touch upon the use of chemical angioplasty for the treatment of vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of intracranial aneurysms. The most widely used drugs for chemical angioplasty include papaverine, verapamil, nimodipine, nicardipine, fasudil hydrochloride, and milrinone. Studies of this treatment approach show promising results confirming its efficacy in the management of vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of intracranial aneurysms.*

**Keywords:** aneurysm, subarachnoid hemorrhage, vasospasm, brain ischemia.

**For citation:** Kalinkin A.A., Petrikov S.S. [Chemical angioplasty for the treatment of cerebral vasospasm in patients with ruptured cerebral aneurysm], *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(3): 60-67.

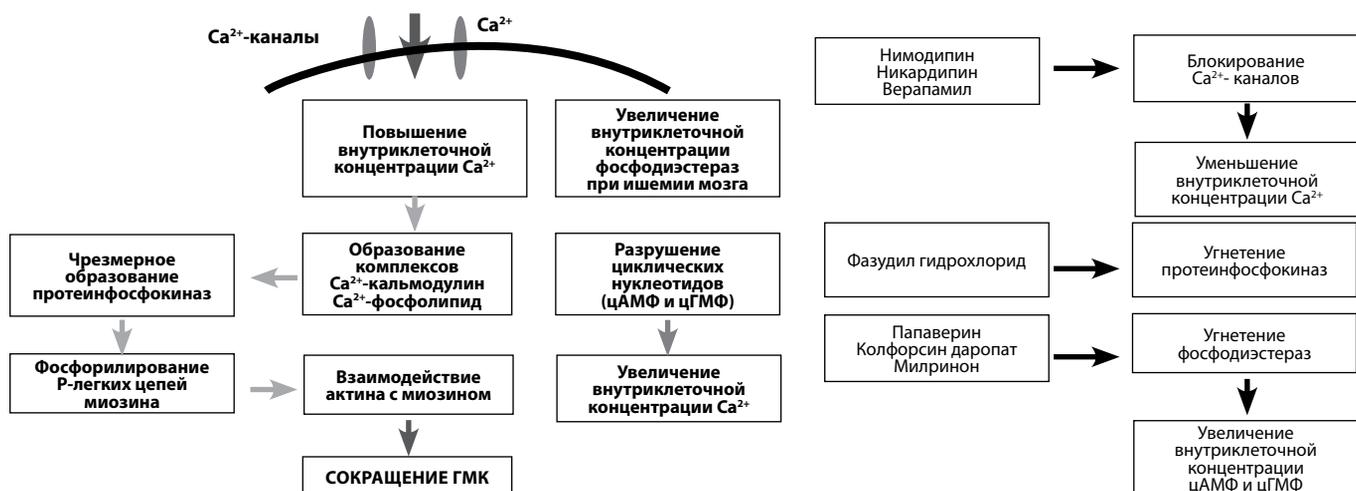
DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.9

**С**осудистый спазм (СС) церебральных артерий (ЦА) возникает у всех пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) вследствие разрыва артериальных аневризм (АА) головного мозга и является основной причиной ишемического повреждения нейронов [1–4]. Наиболее часто для лечения больных с СС используют терапию, направленную на расслабление гладкомышечных клеток (ГМК) ЦА и поддержание перфузии мозга. Однако применение всех необходимых методов лечения не всегда улучшает исходы заболевания [5–7]. Общая летальность пациентов с аневризматическим кровоизлиянием в период с 1973 по 2002 г. уменьшилась всего на 17% [8]. Проблема терапии СС у пациентов с САК вследствие разрыва АА остается нерешенной. В настоящее время широкое распространение получили методы, способствующие быстрому расширению сегментов спазмированных ЦА и восстановлению мозгового кровотока в ишемизированных участках головного мозга, такие как транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) и химиоангиопластика (ХА) [9,10].

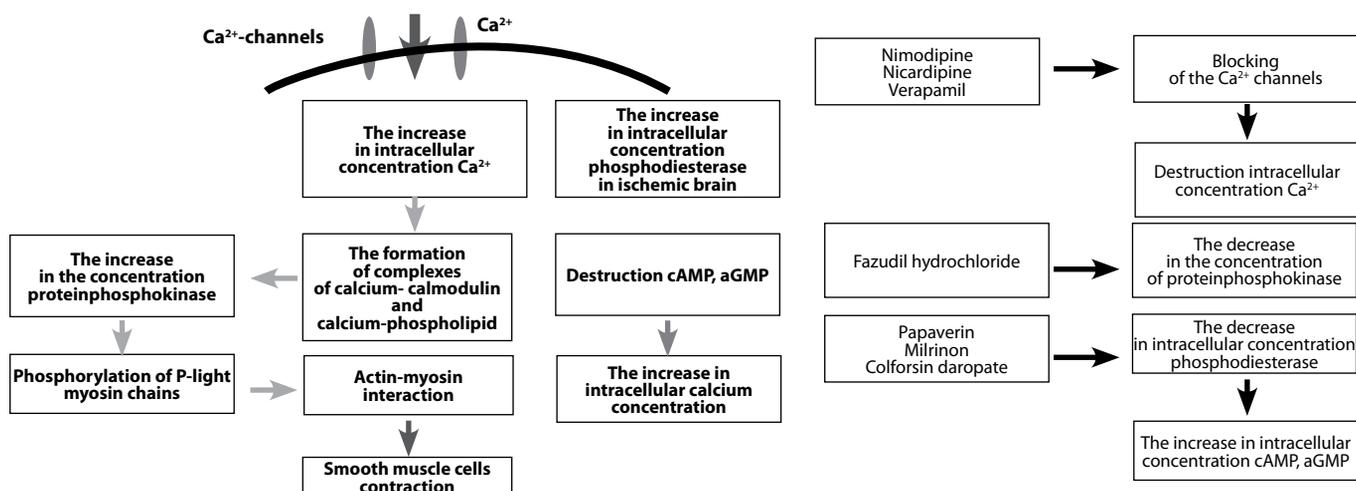
В отличие от ТБА, при которой чаще проводят механическое расширение сегментов первого порядка ЦА, ХА

используют для восстановления проходимости не только проксимальных, но и дистальных участков спазмированных артерий головного мозга. В зависимости от способа введения лекарственных препаратов существуют два вида ХА: при первом проводят селективную катетеризацию суженного сегмента ЦА с последующим введением препаратов; второй основан на введении лекарственных средств в катетеризированную артерию шеи, в бассейне которой произошел спазм. При данном способе лечения происходит воздействие лекарственного средства непосредственно на эндотелий ЦА, исключаются системные эффекты и снижение плазменной концентрации препарата вследствие его первичного прохождения через печень. В настоящее время проведение ХА рекомендуют пациентам с СС при отсутствии эффекта от «стандартных» методов лечения.

Основными препаратами, используемыми при ХА у пациентов с СС вследствие разрыва АА, являются папаверин, верапамил, нимодипин, никардипин, фазудил гидрохлорид, милринон и колфорсин даропат. Механизмы их действия представлены на рис. 1.



**Рис. 1. Схема патогенеза сосудистого спазма и механизмы действия препаратов, применяемых для химиоангиопластики**  
Примечание: ГМК – гладкомышечная клетка; ЦА – церебральные артерии; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат



**Fig. 1. The pathogenesis of vasospasm and mechanisms of action of drugs for chemical angioplasty**  
Note: SMC – smooth muscle cell; CA, cerebral artery; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; cGMP – cyclic guanosine monophosphate

## Папаверин

Папаверин является блокатором фосфодиэстераз, которые, разрушая циклические нуклеотиды, приводят к увеличению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  с развитием стойкого сокращения ЦА. N.F. Kassell и соавт. [10] показали, что ХА папаверином при суперселективном введении в спазмированные сегменты ЦА в дозе 300 мг в течение часа, сопровождалась регрессом СС у 8 из 12 больных. У 4-х пациентов на фоне восстановления перфузии головного мозга, было отмечено уменьшение выраженности неврологического дефицита. Однако через 5 дней после процедуры у двух обследуемых произошло восстановление клинической и ангиографической картины СС. У 2-х из 8 пациентов во время проведения ХА развился неврологический дефицит, который разрешился после прекращения введения раствора. Y. Kaku и соавт. [11] подтвердили эффективность использования папаверина в терапии СС у больных с кровоизлиянием вследствие разрыва АА. После суперселективного введения препарата исследователи отметили восстановление диаметра просвета 34 из 37 спазмированных сегментов ЦА. Регресс неврологического дефицита обнаружили у 8 из 10 пролеченных пациентов, осложнений отмечено не было. Исследователи показали, что ХА эффективна при суперселективном введении раствора в ранние сроки развития СС. Аналогичные результаты опубликовали J.E. Clouston и соавт. [12]. На фоне инфузии папаверина в дозе от 150 до 600 мг в период с 6-ти до 48 час после выявления спазма ЦА, уменьшение выраженности клинической симптоматики и регресс СС отметили у 95% пациентов. У одного из 14 пролеченных больных исследователи описали появление монокулярной слепоты. Позже M. Sawada и соавт. [13] показали, что для расширения спазмированных ЦА не обязательно суперселективное введение папаверина, достаточно вливания препарата в интракраниальную часть внутренней сонной артерии. Согласно результатам исследования K.S. Firlik и соавт. [14], проведение ХА у пациентов с СС вследствие разрыва АА сопровождалось регрессом неврологического дефицита у 26% больных. Ангиографическое восстановление диаметра спазмированных артерий наблюдали у 78% пациентов, а восстановление мозгового кровотока – у 46% пролеченных больных. V.L. Noh и соавт. [15] при ХА папаверином отмечали регресс неврологического дефицита у 43% пациентов, а у 60% – улучшение показателей церебральной гемодинамики на срок до 12 час после проведения процедуры. А.И. Грицан и соавт. [5] сообщили об успешном случае лечения осложненного СС внутриартериальным введением папаверина в дозе 160 мг/сут. На фоне терапии произошло снижение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии с 340 до 148 см/с и восстановление уровня бодрствования с сопора до умеренного оглушения.

Ряд авторов при проведении ХА папаверином исследовали системную гемодинамику, динамику внутричерепного давления (ВЧД) и церебрального метаболизма. W. McAuliffe и соавт. [16] при введении препарата в дозе 300 мг в течение 25–35 мин отметили повышение ВЧД, артериального давления и снижение перфузионного давления у всех обследованных. Регресс СС выявили у 76% пациентов, а клиническое улучшение – у 52%. J. Fandino и соавт. [17] определили нормализацию коэффициента экстракции кислорода в лужевице яремной вены через 4 час после внутриартериального вливания папаверина пациентам с кровоизлиянием вследствие разрыва АА.

Осложнения ХА папаверином наблюдаются у 9,9% больных [15]. K.S. Firlik и соавт. [14] при проведении ХА папаверином в вертебробазилярном бассейне у 4-х пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва АА отметили развитие артериальной гипотензии и стволковой симптоматики. J.R. Carhuaroma и соавт. [18] обратили внимание, что, несмотря на введение противосудорожных препаратов, терапия папаверином может сопровождаться развитием судорожного синдрома. Согласно J.K. Liu и соавт. [19] инфузии папаверина в ряде случаев приводили к рефлекторному сокращению ЦА и ухудшению мозгового кровотока.

## Верапамил

Верапамил – блокатор  $Ca^{2+}$  каналов, воздействуя на клеточную мембрану, препятствует проникновению  $Ca^{2+}$  в ГМК, что приводит к расширению ЦА.

По данным L. Feng и соавт. [17], суперселективное введение 3 мг верапамила пациентам с кровоизлиянием вследствие разрыва АА сопровождалось увеличением просвета спазмированной артерии на  $44 \pm 9\%$  без повышения ВЧД и развития гемодинамических нарушений. J. Keuskamp и соавт. [20] показали, что введение высоких доз верапамила было так же безопасно, как использование низких дозировок, однако обладало большей эффективностью в лечении выраженного СС. У всех 10-ти пролеченных больных внутриартериальные инфузии 20 мг препарата приводили к регрессу ангиографической и клинической картины СС без изменений показателей системной гемодинамики и ВЧД. S.P. Sehu и соавт. [21] представили результаты лечения 12 пациентов с аневризматическим кровоизлиянием. На фоне суперселективного внутриартериального введения верапамила в дозе  $10 \pm 3$  мг спазм артерий уменьшился на  $29 \pm 18\%$ .

S.R. Morgan и соавт. [22] опубликовали результаты терапии СС у 11 пациентов с массивным аневризматическим кровоизлиянием, которым проводили многокомпонентный нейромониторинг (определение ВЧД, измерение напряжения кислорода в веществе головного мозга –  $PbrO_2$ , тканевой микродиализ). На фоне селективных внутриартериальных инфузий верапамила в дозе от 15 до 55 мг отметили повышение ВЧД и концентрации глюкозы в межклеточной жидкости без изменений показателей лактата, пирувата и  $PbrO_2$ . К.Г. Микеладзе и соавт. [23] опубликовали случай успешного лечения СС у пациентки с разрывом АА в остром периоде кровоизлияния с помощью селективного введения верапамила. Тяжесть состояния больной по шкале Hunt–Hess при поступлении в стационар составляла 5 баллов. На 5-е сут была проведена эндоваскулярная эмболизация разорвавшейся аневризмы бифуркации правой ВСА. На 2-е сут после операции произошло нарастание систолической линейной скорости кровотока по правой средней мозговой артерии (СМА) до 223 см/с, по левой – до 160 см/с и индекса Линдегаарда – до 3,5. На фоне внутриартериального введения верапамила в дозе 25 мг в течение 30 мин отмечено снижение систолической линейной скорости кровотока по правой СМА до 185 см/с, по левой – до 140 см/с. Уменьшение ЛСК сопровождалось повышением ВЧД до 30 мм рт. ст., которое купировано контролируемым удалением цереброспинальной жидкости. Авторы пришли к выводу, что своевременное проведение ХА верапамилем способствовало регрессу клинической и рентгенологической картины СС и, в конечном счете, привело к выздоровлению пациентки.

## Нимодипин

Механизм действия нимодипина заключается в уменьшении внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  вследствие блокирования  $Ca^{2+}$  каналов на плазматической мембране ГМК и нейронов.

A. Biondi и соавт. [24] представили результаты лечения 25 пациентов с СС вследствие разрыва аневризм ЦА при помощи селективной внутриартериальной инфузии нимодипина в дозе 0,1 мг в течение одной минуты. Введение препарата у 12 (63%) больных сопровождалось расширением просвета спазмированных сегментов ЦА. Улучшение клинической симптоматики обнаружили у 19 (76%) обследованных. У двух пациентов для достижения положительного результата потребовалось повторное проведение процедуры, а одному больному ХА проводили три раза. Осложнений в ходе лечения не было. По данным D. Hänggi и соавт. [25], селективное внутриартериальное введение нимодипина не только приводило к расширению спазмированных ЦА, но и улучшало церебральную перфузию. Аналогичные результаты были получены T.E. Maueg и соавт. [26].

S. Wolf и соавт. [27] при проведении непрерывной инфузии нимодипина во внутреннюю сонную артерию обнаружили улучшение церебральной перфузии и оксигенации. У 5-ти из 9-ти пациентов, которым проводилось подобное лечение, были отмечены хорошие исходы заболевания. W.S. Cho и соавт. [28] опубликовали результаты ХА нимодипином, проведенной 42 пациентам с СС и оценкой по шкале Hunt–Hess 2–3. На фоне однократной внутриартериальной инфузии препарата в дозе  $3,3 \pm 1,0$  мг у 21 (50%) больного выявили стойкое расширение ЦА. Остальным пациентам потребовалось провести  $2,4 \pm 1,9$  процедуры. У 82,2% больных авторы обнаружили регресс СС, который в 68,3% случаев сопровождался уменьшением неврологического дефицита. Ишемическое повреждение вещества головного мозга обнаружили у 21,4% пациентов, а летальность составила всего 2,4%. Исследователи не отметили каких-либо серьезных осложнений проведенного лечения, за исключением краткосрочной артериальной гипотензии при введении препарата.

В 2012 г. S.S. Kim и соавт. [29] опубликовали данные терапии 29 пациентов с СС в остром периоде кровоизлияния вследствие разрыва АА внутриартериальной инфузией нимодипина. Тяжесть состояния больных при поступлении в стационар по шкале Hunt–Hess составляла 1–4, а анатомическая форма кровоизлияния по классификации Fisher – 2–4. Внутриартериальное введение препарата в дозе от 1 до 3 мг у 82% больных сопровождалось расширением спазмированных ЦА на 40% и более, что приводило к регрессу неврологического дефицита. Серьезных осложнений в ходе терапии отмечено не было. Однако у одного пациента, несмотря на расширение спазмированной артерии, авторы выявили ухудшение клинического состояния.

S. Ott и соавт. [30], применив ХА нимодипином 30 пациентам с СС вследствие разрыва АА, определили, что данная терапия приводила к улучшению церебральной перфузии и восстановлению напряжения кислорода в ткани мозга. У 83% больных авторы отметили хорошие результаты лечения.

Некоторые исследователи проводили сравнительный анализ эффективности ХА нимодипином и папавери-

ном у больных с СС вследствие разрыва АА. По мнению D. Hänggi и соавт. [25], проведение ХА нимодипином было эффективней в сравнении с использованием папаверина. Однако, по данным С. Thomas и соавт. [31], введение нимодипина не сопровождалось регрессом СС и восстановлением мозгового кровотока у 16% пациентов, в то время как внутриартериальные инфузии папаверина имели 100% эффект.

Несмотря на то что, по данным большинства авторов, ХА нимодипином является безопасным и эффективным методом лечения СС у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва АА головного мозга, некоторые исследователи отметили возможные осложнения при внутриартериальном введении препарата. Так, С.W. Ryu и соавт. [32] выявили, что внутриартериальное введение препарата может сопровождаться отеком базальных ядер, значительно ухудшающим исходы заболевания.

## Никардипин

Никардипин является блокатором  $Ca^{2+}$  каналов, а механизм его действия схож с нимодипином и верапамилом. Тем не менее ряд исследователей показали большую эффективность и безопасность при проведении ХА никардипином по сравнению с рядом других препаратов у пациентов с СС вследствие разрыва АА. По мнению V.L. Noh и соавт. [15], ХА никардипином наряду со снижением линейных скоростей кровотока по ЦА приводила к регрессу неврологического дефицита у 42% больных. J.G. Tejada и соавт. [33] оценили эффективность ХА никардипином у 11 пациентов с выраженным СС и тяжестью состояния при поступлении в стационар по шкале Hunt–Hess 3–4. На фоне суперселективного введения препарата в дозе от 10 до 40 мг у всех больных выявили регресс СС, а у 91% – неврологического дефицита. R.G. Nogueira и соавт. [35] после проведения ХА никардипином определили регресс СС и улучшение церебральной перфузии на  $41 \pm 43\%$  у 5 из 6 пролеченных пациентов.

Q.A. Shah и соавт. [34] сообщили об успешном комбинированном суперселективном внутриартериальном введении сульфата магния (0,25–1 г) и никардипина (2,5–20 мг) в лечении стойкого СС у пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм артерий головного мозга. На фоне проводимого лечения исследователи обнаружили расширение 40 (68%) из 58 спазмированных сегментов ЦА. Хорошие результаты терапии были отмечены у 12 из 14 пациентов. Введение препаратов не сопровождалось значимым изменением артериального и внутричерепного давления. Авторы предположили, что применение лекарственных средств с механизмом действия, охватывающим разные звенья патогенеза СС, может быть эффективным в лечении больных с нетравматическим САК.

В ряде исследований была обнаружена способность внутриартериальных инфузий никардипина снижать системное артериальное давление у пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва АА. Так, I. Linfante и соавт. [35] показали, что, несмотря на эффективность никардипина в лечении СС, внутриартериальные введения препарата в дозе от 2 до 25 мг сопровождалось кратковременным снижением артериального давления. Согласно U. Schmidt и соавт. [36], проведение ХА никардипином приводило к регрессу СС и неврологического дефицита. Однако для поддержания перфузионного давления на фоне возникающей системной

гипотензии во время терапии никардипином в ряде случаев было необходимо введение вазопрессоров. Аналогичные результаты получили N. Rosenberg и соавт. [37]. Исследователи определили, что внутриартериальное введение никардипина в дозе 15 мг сопровождалось снижением артериального давления у 44% больных.

### **Фазудил гидрохлорид**

Фазудил – селективный ингибитор протеинфосфокиназы, участвующих в реализации механизма сокращения гладкомышечных клеток в ответ на такие стимуляторы, как ацетилхолин, ангиотензин II, эндотелин, норадреналин и серотонин. Согласно результатам S. Iwabuchi и соавт. [38], селективное введение фазудила является безопасным и эффективным в лечении пациентов с осложненным и не осложненным СС.

Е. Tachibana и соавт. [39] при проведении внутриартериальных инфузий фазудила у 7 пациентов с СС отметили расширение спазмированных артерий. У 2-х из 3-х больных после ХА произошло уменьшение выраженности неврологического дефицита, однако у одного введение лекарства сопровождалось сужением ЦА в зоне манипуляции, приведшем к инфаркту головного мозга. Т. Kazuhiro и соавт. [40] также получили обнадеживающие результаты у пациентов с СС вследствие разрыва АА после ХА фазудилом. У 23 больных авторы выполнили 34 сеанса внутриартериальных вливаний препарата, на фоне которых во всех случаях происходил регресс СС. Улучшение клинического состояния выявили у 14 (44,1%) пациентов. J. Zhao и соавт. [41] сравнили результаты ХА нимодипином и фазудилом у пациентов с СС вследствие разрыва АА. Частота ишемического поражения вещества головного мозга значимо не отличалась между группами, однако клиническое улучшение определили у 41 (74,5%) из 55 больных, которым вводили фазудил, и только у 37 (61,7%) из 60 пациентов, у которых применили нимодипин. W. Sasahara и соавт. [42] опубликовали случай возникновения судорог при селективном введении 25 мг фазудила. Y. Enomoto и соавт. [43] представили результаты лечения СС у 23 пациентов суперселективными внутриартериальными инфузиями фазудила гидрохлорида. Постоянное введение препарата со скоростью 3 мг/мин являлось безопасным и приводило к клиническому улучшению после 18 из 22 сеансов ХА, а повышение скорости инфузии вызывало появление судорожного синдрома.

### **Милринон**

Милринон, блокируя фосфодиэстеразы, через цепь реакций приводит к расширению ЦА.

Согласно результатам исследования Y. Arakawa и соавт. [44], селективные внутриартериальные инфузии милринона в дозе от 2,5 до 15 мг с последующим его внутривенным введением в течение 14 дней после аневризматического кровоизлияния приводили к расширению спазмированных ЦА у всех обследованных больных. Хороший исход был получен у 4-х из 7-и пролеченных пациентов. С.М. Romero и соавт. [45] при проведении внутриартериальной инфузии милринона со скоростью 0,25 мг/мин 8 пациентам с разрывом АА и СС зафиксировали увеличение диаметра спазмированных ЦА у всех больных. J.J. Shankar и соавт. [46] также получили обнадеживающие результаты после лечения СС ХА милриноном у 14 пациентов. М. Nishiguchi и соавт. [47] определили концентрацию

препарата, необходимую для достижения регресса СС и неврологического дефицита. В эксперименте авторы выявили, что для расширения спазмированных ЦА необходимо внутриартериальное введение милринона в дозе 1,2 ммоль/л, при этом концентрация действующего вещества должна быть не менее 0,016 ммоль/л. А.Т. Fraticelli и соавт. [48] оценивали способность внутриартериальных инфузий милринона приводить к регрессу СС у пациентов вследствие разрыва АА. Показаниями к проведению терапии являлось сужение ЦА более чем на 40%. Для лечения спазма ЦА 22 больным выполнили 34 суперселективных артериальных введения препарата. После выполнения ХА продолжали внутривенные инфузии милринона в течение 14 дней после разрыва АА. Авторы выявили, что проводимая терапия приводила к увеличению диаметра спазмированных сегментов ЦА на 53±37%. Пяти (23%) пациентам потребовались повторные инфузии препарата, а у 91% больных удалось достичь хороших исходов заболевания. К осложнениям терапии авторы отнесли появление у части больных жалоб на сердцебиение без изменения системного артериального давления.

### **Колфорсин даропат**

Способность колфорсина даропата расширять спазмированные ЦА объясняется стимуляцией синтеза аденилатциклазы – соединений, непосредственно участвующих в образовании циклических нуклеотидов, которые вытесняют Ca<sup>2+</sup> из клеток и препятствуют сокращению ЦА. S. Suzuki и соавт. [49] представили описание успешного лечения 2-х пациентов с СС при помощи внутриартериального введения колфорсина даропата. В 2010 г. те же авторы подтвердили способность препарата влиять на исходы заболевания у пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва АА. Исследователи выполнили 53 внутриартериальных вливания колфорсина 23 больным и отметили расширение спазмированных артерий головного мозга, сопровождающееся улучшением клинической симптоматики у 86% пациентов. Однако у некоторых больных инфузии колфорсина сопровождалась головной болью и сердцебиением [50]. В ходе дальнейших исследований S. Suzuki и соавт. [51] сравнили эффективность ХА папаверином и колфорсином в лечении стойкого, не поддающегося «стандартной» терапии СС. Благоприятные исходы заболевания отмечались у 66% пациентов, которым вводили колфорсин, и только у 34% больных, которым применили папаверин.

### **Заключение**

ХА является перспективным методом лечения СС у больных с кровоизлиянием вследствие разрыва АА. Наиболее распространенными препаратами для проведения ХА являются папаверин, верапамил, нимодипин, никардипин, фазудил гидрохлорид, милринон и колфорсин даропат. Однако до настоящего времени не определены сроки выполнения и кратность процедур, а также необходимые дозы используемых лекарств. В литературе отсутствуют сравнительные исследования эффективности различных путей введения препаратов. Множество нерешенных вопросов обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований эффективности ХА в лечении больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва АА.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Алешенко Е.И., Ромасенко М.В., Петриков С.С. и др. Влияние гипербарической оксигенации, проводимой в условиях искусственной вентиляции легких, на газовый состав артериальной крови у больных с внутричерепными кровоизлияниями. *Нейрохирургия* 2013; 3: 47–52.
2. Алешенко Е.И. Применение гипербарической оксигенации у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии. *Нейрохирургия* 2012; 3: 70–76.
3. Григорьева Е.В., Природов А.В. Дигитальная субтракционная или КТ-ангиография при нетравматическом субархноидальном кровоизлиянии: за и против. *Нейрохирургия* 2014; 2: 60–65.
4. Мельникова Е.А., Крылов В.В. Роль интраоперационных факторов в формировании когнитивных расстройств у больных после разрывов аневризм. *Нейрохирургия* 2009; 4: 19–24.
5. Грицан А.И., Газенкамф А.А., Довбыш Н.Ю. Опыт интраартериального введения папаверина для устранения церебрального вазоспазма при субархноидальном кровоизлиянии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2011; 8: 18–22.
6. Крылов В.В., Природов А.В. Факторы риска хирургического лечения аневризм средней мозговой артерии в остром периоде кровоизлияния. *Нейрохирургия* 2011; 1: 31–41.
7. Крылов В.В., Природов А.В., Архипов И.В. и др. Моделирование гемодинамических изменений в артериях и артериальных аневризмах головного мозга при сосудистом спазме. *Нейрохирургия* 2013; 4: 16–25.
8. Nieuwkamp D.J., Setz L.E., Algra A., et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2009; 8 (7): 635–642. PMID: 19501022. doi: 10.1007/s00586-016-4689-8.
9. Крылов В.В., Природов А.В., Кузнецова Т.К. Хирургические методы профилактики и лечения сосудистого спазма у больных после разрыва аневризм сосудов головного мозга. *Нейрохирургия* 2014; 1: 104–115.
10. Kassel N.F., Helm G., Simmons N., et al. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 848–52. PMID: 1432125. doi: https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.6.084810.3171/jns.1992.77.6.0848.
11. Kaku Y., Yonekawa Y., Tsukahara T., et al. Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 842–7. PMID: 1432124. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0842.
12. Clouston J.E., Numaguchi Y., Zoarski G.H., et al. Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (1): 27–38. PMID: 7900600. doi:10.1014/AJNR.1995.72.4.0848.
13. Sawada M., Hashimoto N., Tsukahara T., et al. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139 (8): 706–11. PMID: 9309284. doi: 12.1272/ANS.1997.78.8.1237.
14. Firlirk K.S., Kaufmann A.M., Firlirk A.D., et al. Intra-arterial papaverine for the treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1999; 51 (1): 66–74. PMID: 9952126. doi: 10.1235/SN.1999.34.5.1743.
15. Hoh B.L., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am* 2005; 16: 501–516. PMID: 15990041. doi: 10.1016/j.nec.2005.04.004.
16. McAuliffe W., Townsend M., Eskridge J.M., et al. Intracranial pressure changes caused during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 1995; 83 (3): 430–4. PMID: 7666218. doi: 10.3171/jns.1995.83.3.0430.
17. Feng L., Fitzsimmons B.F., Young W.L., et al. Intra-administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23 (8): 1284–90. PMID: 12223366. doi: 12,3481/AJNR.2002.17.8.1034.
18. Carhuapoma J.R., Qureshi A.I., Tamargo R.J., et al. Intra-arterial papaverine-induced seizures: case report and literature review. *Surg Neurol* 2001; 56 (3): 159–63. PMID: 11597640. doi: 11,3454/jns.2001.65.8.1430.
19. Liu J.K., Couldwell W.T. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005; 2 (2): 124–32. PMID: 17566409. doi: 10.3171/nc.2005.106.6.495.
20. Keuskamp J., Murali R., Chao K.H. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage aneurysm. *J Neurosurg* 2008; 108 (3): 458–63. PMID: 18312091. doi: 10.3171/JNS.2008.108.3.0458.
21. Sehy S.P., Holloway W.E., Lin S.P., et al. Improved angiographic cerebral vasospasm after intra-arterial administration of verapamil. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31 (10): 1923–8. PMID: 7676218. doi: 12,3481/AJNR.2010.18.3.1234.
22. Morgan S.R., Raimund H., Pedro K., et al. High-Dose Intra-arterial Verapamil for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: Prolonged Effects on Hemodynamic Parameters and Brain Metabolism. *J Neurosurgery* 2011; 68 (2): 337–345. PMID: 1052126. doi: 10.2345/jns.2010.18.3.1234.
23. Микеладзе К.Г., Элиава Ш.Ш., Шехтман О.Д., и др. Интраартериальное введение верапамила для лечения церебрального вазоспазма у больной в остром периоде субархноидального кровоизлияния из аневризмы:

## References

1. Aleshchenko E.I., Romasenko M.V., Petrikov S.S. et al. [The Influence of hyperbaric oxygenation is carried out in conditions of artificial ventilation of lungs, gaseous composition of arterial blood in patients with intracranial hemorrhages] *Neurosurgery* 2013; 3: 47–52 (in Russ.).
2. Aleshchenko E.I. [Use of hyperbaric oxygenation in patients with intracranial hemorrhage, in critical condition]. *Neurosurgery* 2012; 3: 70–76 (in Russ.).
3. Grigorieva E.V., Prirodov A.V. [Digital subtraction or CT angiography in non-traumatic subarachnoid hemorrhage: for and against]. *Neurosurgery* 2014; 2: 60–65 (in Russ.).
4. Mel'nikova E.A., Krylov V.V. [Role of intraoperative factors in development of cognitive disorders in patients after ruptured aneurysms]. *Neurosurgery*. 2009; 4: 19–24 (in Russ.).
5. Gritsan A.I., Hasenkampf A.A., Dovbysh N.Yu. [The experience of the introduction of intra-arterial papaverine for the elimination of cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage]. *Journal of anesthesiology and resuscitation*. 2011; 8 (3): 18–22 (in Russ.).
6. Krylov V., Prirodov A.V. [The risk Factors of surgical treatment of aneurysms of the middle cerebral artery in the acute period of hemorrhage]. *Neurosurgery* 2011; 1: 31–41 (in Russ.).
7. Krylov V. V., Prirodov A.V., Arkhipov I. V., et al. [Modeling of hemodynamic changes in the arteries and arterial aneurysms of the brain in vascular spasm]. *Neurosurgery* 2013; 4: 16–25 (in Russ.).
8. Nieuwkamp D. J., Setz L. E., Algra A., et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2009; 8 (7): 635–642. PMID: 19501022. doi: 10.1007/s00586-016-4689-8.
9. Krylov V. V., Prirodov A.V., Kuznetsova T. K. [Surgical methods for the prevention and treatment of vascular spasm in patients with ruptured aneurysms of cerebral vessels] *Neurosurgery* 2014; 1: 104–115 (in Russ.).
10. Kassel N.F., Helm G., Simmons N., et al. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 848–52. PMID: 1432125. doi: https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.6.084810.3171/jns.1992.77.6.0848.
11. Kaku Y., Yonekawa Y., Tsukahara T., et al. Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 842–7. PMID: 1432124. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0842.
12. Clouston J.E., Numaguchi Y., Zoarski G.H., et al. Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (1): 27–38. PMID: 7900600. doi:10.1014/AJNR.1995.72.4.0848.
13. Sawada M., Hashimoto N., Tsukahara T., et al. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139 (8): 706–11. PMID: 9309284. doi: 12.1272/ANS.1997.78.8.1237.
14. Firlirk K.S., Kaufmann A.M., Firlirk A.D., et al. Intra-arterial papaverine for the treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1999; 51 (1): 66–74. PMID: 9952126. doi: 10.1235/SN.1999.34.5.1743.
15. Hoh B.L., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am* 2005; 16: 501–516. PMID: 15990041. doi: 10.1016/j.nec.2005.04.004.
16. McAuliffe W., Townsend M., Eskridge J.M., et al. Intracranial pressure changes caused during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 1995; 83 (3): 430–4. PMID: 7666218. doi: 10.3171/jns.1995.83.3.0430.
17. Feng L., Fitzsimmons B.F., Young W.L., et al. Intra-administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23 (8): 1284–90. PMID: 12223366. doi: 12,3481/AJNR.2002.17.8.1034.
18. Carhuapoma J.R., Qureshi A.I., Tamargo R.J., et al. Intra-arterial papaverine-induced seizures: case report and literature review. *Surg Neurol* 2001; 56 (3): 159–63. PMID: 11597640. doi: 11,3454/jns.2001.65.8.1430.
19. Liu J.K., Couldwell W.T. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005; 2 (2): 124–32. PMID: 17566409. doi: 10.3171/nc.2005.106.6.495.
20. Keuskamp J., Murali R., Chao K.H. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage aneurysm. *J Neurosurg* 2008; 108 (3): 458–63. PMID: 18312091. doi: 10.3171/JNS.2008.108.3.0458.
21. Sehy S.P., Holloway W.E., Lin S.P., et al. Improved angiographic cerebral vasospasm after intra-arterial administration of verapamil. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31 (10): 1923–8. PMID: 7676218. doi: 12,3481/AJNR.2010.18.3.1234.
22. Morgan S.R., Raimund H., Pedro K., et al. High-Dose Intra-arterial Verapamil for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: Prolonged Effects on Hemodynamic Parameters and Brain Metabolism. *J Neurosurgery* 2011; 68 (2): 337–345. PMID: 1052126. doi: 10.2345/jns.2010.18.3.1234.
23. Mikeladze K. G., Eliav S. S., Shechtman, O. D., et al. [introduction intra-arterial verapamil for the treatment of cerebral vasospasm in a patient in OSRAM period of subarachnoid hemorrhage from an aneurysm: clinical observation].

клиническое наблюдение. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2013; 4: 57–60.

24. Biondi A., Ricciardi G.K., Puybasset L., et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25 (6): 1067–76. PMID: 15205150. doi: 10.2345 / ajnr.2004.16.5.1326.

25. Hänggi D., Turowski B., Beseoglu K., et al. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (6): 1053–60. PMID: 18554777. doi: 10.1016 / j.clineuro.2008.05.001.

26. Mayer T.E., Dichgans M., Straube A., et al. Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 (6): 1200–4. PMID: 18323481. doi: 10.1161 / STROKEA-HA.107.505123.

27. Wolf S., Martin H., Landscheidt J.F., et al. Continuous selective intra-arterial infusion of nimodipine for the treatment of refractory cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2010; 12 (3): 346–51 PMID: 20033353. doi: 10.1007 / s12028-009-9317-6.

28. Cho W.S., Kang H.S., Kim J.E., et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Interv Neuroradiol* 2011; 17 (2): 169–78 PMID: 28111312. doi: 10.3109 / 02688697.2010.551674.

29. Kim S. S., Dong-Hyuk P., Dong-Jun L., et al. Angiographic Features and Clinical Outcomes of Intra-Arterial Nimodipine Injection in Patients with Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 52 (3): 172–178. PMID: 01125468. doi: 11,1007 / jkns.13028.123.9414.

30. Ott S., Jedlicka S., Wolf S., et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int* 2014; 14: 970–741. PMID: 24527461. doi: 10.1155 / 2014.970741.

31. Thomas C., Ham S., Beyer C., et al. Effect of intra-arterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage August 2012; 26 (4): 517–524. PMID: 21519500. doi: 10.1155 / 2014/970741.

32. Ryu C.W., Koh J.S., Yu S.Y., et al. Vasogenic edema of the Basal Ganglia after intra-arterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49 (2): 112–5. PMID: 21519500. doi: 10.3340 / jkns.2011.49.2.112.

33. Tejada J.G., Taylor R.A., Ugurel M.S., et al. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-related vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28 (5): 844–8. PMID: 17494654. doi: 10.2345 / ajnr.2007.16.5.1326.

34. Shah Q.A., Memon M.Z., Suri M.F., et al. Super-selective intra-arterial magnesium sulfate in combination with nicardipine for the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 190–8 PMID: 19370322. doi: 10.1007 / s12028-009-9209-9.

35. Linfante I., Delgado-Mederos R., Andreone V., et al. Angiographic and hemodynamic effects of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2008; 63 (6): 1080–6; discussion 1086–7. PMID: 02525468. doi: 10.1227/01.NEU.0000327698.66596.35.

36. Schmidt U., Bittner E., Pivi S., et al. Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone. *Anesth Analg* 2010; 110 (3): 895–902. PMID: 20185665. doi: 10.1213 / ANE.0b013e3181cc9ed8.

37. Rosenberg N., Lazzaro M.A., Lopes D.K., et al. High-dose intra-arterial nicardipine results in hypotension following vasospasm treatment in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 15 (3): 400–4. PMID: 21468780. doi: 10.1007 / s12028-011-9537-4.

38. Iwabuchi S., Yokouchi T., Hayashi M., et al. Intra-arterial Administration of Fasudil Hydrochloride for Vasospasm Following Subarachnoid Haemorrhage: Experience of 90 Cases. *Acta Neurochir* 2011; 110 (2): 179–81. PMID: 21125468. doi: 10.1007 / 978-3-7091-0356-2\_33.

39. Tachibana E., Harada T., Shibuya M., et al. Intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for treating vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141 (1): 13–9. PMID: 10071681. doi: 10.2345 / an.1999.16.5.1326.

40. Kazuhiro T., Hiroaki M., Masaaki K., et al. Treatment of Cerebral Vasospasm with Intra-arterial Fasudil Hydrochloride February 2005; 56; 197–409. PMID: 1456124. doi: 10.1007 / f.12028-009-9209-9.

41. Zhao J., Zhou D., Guo J., et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51 (10): 679–83. PMID: 22027241. doi: 12.1017 / s12028-031-9537-5.

42. Sasahara W., It S., Tokunaga K., Sugiu K., et al. Case of seizures during the election intraarterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. [Article in Japanese] *No Shinkei Geka* 2004; 32 (5): 487–91. PMID: 20587251 DOI:10.1177.

43. Enomoto Y., Yoshimura S., Yamada K., et al. Convulsion during intraarterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; № 50 (1): 7–11; discussion 11–2. PMID: 20098018 doi.10.1029.

44. Arakawa Y., Kikuta K., Hojo M., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery*

“Voprosy neyrokhirurgii” imeni N.N. Burdenko 2013; 4: 57–60 (in Russ.).

24. Biondi A., Ricciardi G.K., Puybasset L., et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25 (6): 1067–76. PMID: 15205150. doi: 10.2345 / ajnr.2004.16.5.1326.

25. Hänggi D., Turowski B., Beseoglu K., et al. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (6): 1053–60. PMID: 18554777. doi: 10.1016 / j.clineuro.2008.05.001.

26. Mayer T.E., Dichgans M., Straube A., et al. Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 (6): 1200–4. PMID: 18323481. doi: 10.1161 / STROKEA-HA.107.505123.

27. Wolf S., Martin H., Landscheidt J.F., et al. Continuous selective intra-arterial infusion of nimodipine for the treatment of refractory cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2010; 12 (3): 346–51 PMID: 20033353. doi: 10.1007 / s12028-009-9317-6.

28. Cho W.S., Kang H.S., Kim J.E., et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Interv Neuroradiol* 2011; 17 (2): 169–78 PMID: 28111312. doi: 10.3109 / 02688697.2010.551674.

29. Kim S.S., Dong-Hyuk P., Dong-Jun L., et al. Angiographic Features and Clinical Outcomes of Intra-Arterial Nimodipine Injection in Patients with Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 52 (3): 172–178. PMID: 01125468. doi: 11,1007 / jkns.13028.123.9414.

30. Ott S., Jedlicka S., Wolf S., et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int* 2014; 14: 970741. PMID: 24527461. doi: 10.1155 / 2014.970741.

31. Thomas C., Ham S., Beyer C., et al. Effect of intra-arterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage August 2012; 26 (4): 517–524. PMID: 21519500. doi: 10.1155 / 2014/970741.

32. Ryu C.W., Koh J.S., Yu S.Y., et al. Vasogenic edema of the Basal Ganglia after intra-arterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49 (2): 112–5. PMID: 21519500. doi: 10.3340 / jkns.2011.49.2.112.

33. Tejada J.G., Taylor R.A., Ugurel M.S., et al. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-related vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28 (5): 844–8. PMID: 17494654. doi: 10.2345 / ajnr.2007.16.5.1326.

34. Shah Q.A., Memon M.Z., Suri M.F., et al. Super-selective intra-arterial magnesium sulfate in combination with nicardipine for the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 190–8 PMID: 19370322. doi: 10.1007 / s12028-009-9209-9.

35. Linfante I., Delgado-Mederos R., Andreone V., et al. Angiographic and hemodynamic effects of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2008; 63 (6): 1080–6; discussion 1086–7. PMID: 02525468. doi: 10.1227 / 01.NEU.0000327698.66596.35.

36. Schmidt U., Bittner E., Pivi S., et al. Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone. *Anesth Analg* 2010; 110 (3): 895–902. PMID: 20185665. doi: 10.1213 / ANE.0b013e3181cc9ed8.

37. Rosenberg N., Lazzaro M.A., Lopes D.K., et al. High-dose intra-arterial nicardipine results in hypotension following vasospasm treatment in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 15 (3): 400–4. PMID: 21468780. doi: 10.1007 / s12028-011-9537-4.

38. Iwabuchi S., Yokouchi T., Hayashi M., et al. Intra-arterial Administration of Fasudil Hydrochloride for Vasospasm Following Subarachnoid Haemorrhage: Experience of 90 Cases. *Acta Neurochir* 2011; 110 (2): 179–81. PMID: 21125468. doi: 10.1007 / 978-3-7091-0356-2\_33.

39. Tachibana E., Harada T., Shibuya M., et al. Intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for treating vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141 (1): 13–9. PMID: 10071681. doi: 10.2345 / an.1999.16.5.1326.

40. Kazuhiro T., Hiroaki M., Masaaki K., et al. Treatment of Cerebral Vasospasm with Intra-arterial Fasudil Hydrochloride February 2005; 56; 197–409. PMID: 1456124. doi: 10.1007 / f.12028-009-9209-9.

41. Zhao J., Zhou D., Guo J., et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51 (10): 679–83. PMID: 22027241. doi: 12.1017 / s12028-031-9537-5.

42. Sasahara W., It S., Tokunaga K., Sugiu K., et al. Case of seizures during the election intraarterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. [Article in Japanese] *No Shinkei Geka* 2004; 32 (5): 487–91. PMID: 20587251 DOI:10.1177.

43. Enomoto Y., Yoshimura S., Yamada K., et al. Convulsion during intraarterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; № 50 (1): 7–11; discussion 11–2. PMID: 20098018 doi.10.1029.

44. Arakawa Y., Kikuta K., Hojo M., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery* 2001; 4 (8): 723–8 PMID: 11322432. doi: 10.2345 / jn.2001.14.3.1224.

2001; 4 (8): 723–8 PMID: 11322432. doi: 10.2345 / jn.2001.14.3.1224.

45. Romero C.M., Morales D., Reccius A., et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 165–71. PMID: 18202923. doi: 10.1007 / s12028-008-9048-0.

46. Shankar J.J., dos Santos M.P., Deus-Silva L., et al. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2011; 53 (2): 123–8. PMID: 18271535. doi: 10.1007 / s00234-010-0720-7.

47. Nishiguchi M., Ono S., Iseda K., et al. Effect of vasodilation by milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on vasospastic arteries after a subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo: effectiveness of cisternal injection of milrinone. *Neurosurgery* 2010; 66 (1): 158–64. PMID: 20023546. doi: 10.1227 / 01.NEU.0000363153.62579.FF.

48. Fraticelli A.T., Cholley B.P., Losser M.R., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Progress* 2008; 39 (3): 893–8. PMID: 18239182. doi: 10.1161 / STROKEAHA.107.492447.

49. Suzuki S., Ito O., Sayama T., et al. Intraarterial injection of colforsin daropate hydrochloride for the treatment of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary report of two cases. *Neuroradiology* 2006; 48 (1): 50–3. PMID: 16261335. doi: 10.1007 / s00234-005-0014-7.

50. Suzuki S., Ito O., Sayama T., et al. Intra-arterial colforsin daropate for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2010; 52 (9): 837–45. PMID: 19953235. doi: 10.1007 / s00234-009-0631-7.

51. Suzuki S., Sato M., Ota S., et al. Intraarterial colforsin may improve the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective study. *World Neurosurg* 2012; 78 (4): 295–9. PMID: 22120553. doi: 10.1016 / j.wneu.2011.10.046.

45. Romero C.M., Morales D., Reccius A., et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 165–71. PMID: 18202923. doi: 10.1007 / s12028-008-9048-0.

46. Shankar J.J., dos Santos M.P., Deus-Silva L., et al. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2011; 53 (2): 123–8. PMID: 18271535. doi: 10.1007 / s00234-010-0720-7.

47. Nishiguchi M., Ono S., Iseda K., et al. Effect of vasodilation by milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on vasospastic arteries after a subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo: effectiveness of cisternal injection of milrinone. *Neurosurgery* 2010; 66 (1): 158–64. PMID: 20023546. doi: 10.1227 / 01.NEU.0000363153.62579.FF.

48. Fraticelli A.T., Cholley B.P., Losser M.R., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Progress* 2008; 39 (3): 893–8. PMID: 18239182. doi: 10.1161 / STROKEAHA.107.492447.

49. Suzuki S., Ito O., Sayama T., et al. Intraarterial injection of colforsin daropate hydrochloride for the treatment of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary report of two cases. *Neuroradiology* 2006; 48 (1): 50–3. PMID: 16261335. doi: 10.1007 / s00234-005-0014-7.

50. Suzuki S., Ito O., Sayama T., et al. Intra-arterial colforsin daropate for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2010; 52 (9): 837–45. PMID: 19953235. doi: 10.1007 / s00234-009-0631-7.

51. Suzuki S., Sato M., Ota S., et al. Intraarterial colforsin may improve the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective study. *World Neurosurg* 2012; 78 (4): 295–9. PMID: 22120553. doi: 10.1016 / j.wneu.2011.10.046.

**Информация об авторах:** Калинин Александр Александрович – врач-нейрохирург отд. нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3. E-mail: Aleksandr\_kalinkin27@mail.ru; Петриков С.С. – д.м.н., проф. РАН, директор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Aleksandr A. Kalinkin, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, N.V. Sklifosofskiy Research Institute of Emergency Care, 129090, Russia, Moscow, Bol'shaya Sukharevskaya pl., 3. E-mail: Aleksandr\_kalinkin27@mail.ru; Sergey S. Petrikov, D.Sci (Med.), RAS Prof., Director of the N. V. Sklifosofskiy Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia.