

Донаторы оксида азота в терапии сосудистого спазма и отсроченной ишемии мозга у больных с субарахноидальным кровоизлиянием

С.В. Журавель^{1, 2, 3}, А.В. Природов^{1, 2}, Е.Ю. Бахарев¹, П.Д. Зорин^{1, 2} ✉, С.С. Петриков^{1, 3}

Отделение неотложной нейрохирургии, отделение анестезиологии и реанимации № 1

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука

127006, Российская Федерация, Москва, Долгоруковская, ул. д. 4

✉ Контактная информация: Зорин Павел Дмитриевич, врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: zorinpd@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Вторичный сосудистый спазм вследствие нетравматического разрыва аневризм церебральных артерий является грозным осложнением, приводящим к серьезной инвалидизации пациентов, которые сталкиваются с данной патологией, а в 30–50% случаев приводит к смертельному исходу. Стандартная терапия, применяемая в ОРИТ, не имеет колоссального успеха в лечении данной патологии, что сподвигает ученых по всему миру к поиску новых препаратов, способных улучшить исход и повысить качество жизни пациентов. На данный момент самым перспективным нехирургическим методом лечения является использование препаратов, являющихся донаторами оксида азота в составе комплексной терапии. В современной медицине имеется несколько способов введения препаратов данной группы: внутривенно, интратекально, интратекально, интравентрикулярно и ингаляционно; способ зависит от типа применяемого препарата. Несмотря на перспективность использования данных лекарственных форм, имеется ряд негативных побочных эффектов, которые вследствие недостаточной изученности ограничивают широкое применение в стационарах. В данном обзоре собраны исследования, изучающие положительные и отрицательные стороны применения данных препаратов и целесообразность их использования.

Ключевые слова:

субарахноидальное кровоизлияние, нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, монооксид азота, донаторы оксида азота, сосудистый спазм

Ссылка для цитирования

Журавель С.В., Природов А.В., Бахарев Е.Ю., Зорин П.Д., Петриков С.С. Донаторы оксида азота в терапии сосудистого спазма и отсроченной ишемии мозга у больных с субарахноидальным кровоизлиянием. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2024;13(4):656–667. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-656-667>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта АНО (Соглашение No 1603-32/23с)

АГ — артериальная гипотензия
АД — артериальное давление
ВМО — вызванный моторный ответ
ВСА — внутренняя сонная артерия
ВЧА — внутричерепные аневризмы
ВЧД — внутричерепное давление
ЛСК — линейная скорость кровотока
НН — нитрит натрия
НПН — нитропруссид натрия
ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография
САД — среднее артериальное давление
САК — нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние
СОД — супероксиддисмутаза
СС — сосудистый спазм
ТКДГ — транскраниальная доплерография

ФДЭ — фосфодиэстераза
ЦА — церебральный ангиоспазм
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ШИГ — шкала исходов Глазго
CD45 — дифференцировочный антиген 45
GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок
GSNO — нитрозоглутатион
H-H — шкала Hunt-Hess
iNO — ингаляционный оксид азота (II)
MMSE — краткая шкала оценки психического статуса
mRS — модифицированная шкала Рэнкина
PDA — форбол-диацетат
PtiO₂ — парциальное давление тканевого кислорода
SIN-I — линсидомин
SNAP — S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин

Церебральный сосудистый спазм (СС) и отсроченная ишемия мозга являются основными причинами неблагоприятного исхода лечения у больных с разрывом аневризм сосудов головного мозга [1, 2].

Патогенез СС и ишемии мозга сложен и включает в себя большое количество звеньев. Одним из ведущих механизмов развития СС является снижение плазменной и внутриклеточной концентрации эндотелиального вазорелаксирующего фактора (NO) при субарахноидальном кровоизлиянии (САК) [3, 4].

В рамках данного обзора мы рассмотрим препараты, влияющие на метаболизм оксида азота (NO), используемые в клинической или экспериментальной практике при САК.

Все препараты, влияющие на метаболизм NO, по механизму действия можно условно разделить на следующие группы: донаторы NO, ингаляционный NO, антагонисты эндотелина-1, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) и предшественники синтеза NO (таблица) [5, 6].

НИТРОЗОТИОЛЫ

Данные вещества являются физиологическими метаболитами, которые служат депо/переносчиками NO. Осуществлен подбор исследований с использованием данных лекарственных форм, производившийся преимущественно на животных моделях и опубликованных в единичных вариантах в зарубежной литературе.

В исследовании *Kiriş T. et al.* (1999) внутривенно применяли SNAP (*S*-нитрозо-*N*-ацетилпеницилламин) на модели САК у 37 кроликов в дозировке 15 мкг/кг/мин. В ходе эксперимента ученые пришли к выводу, что после введения SNAP выраженность спазма (по данным микроскопической морфометрии) уменьшалась на 56% по отношению к группе сравнения [8].

Sehba F.A. et al. (1999) изучали влияние интраартериального введения нитрозоглутатиона (GSNO) на выраженность церебрального ангиоспазма и ишемию мозга на модели эндоваскулярной перфорации внутренней сонной артерии у крыс. Авторы наблюдали увеличение церебрального кровотока по данным лазерной доплеровской флоуметрии через 60 минут после введения GSNO на 40–100% по отношению к группе сравнения [9].

Получены данные о положительном влиянии диазениумтиолатов (диэтилентриамин — ДЭТА) на церебральный кровоток и СС при экспериментальном САК на различных животных моделях (*Wolf E.W. et al.* (1998), *Gabikian P. et al.* (2002), *Pradilla G. et al.* (2004), *Clatterbuck R.E. et al.* (2005)) [10–13].

Тем не менее, для данных физиологических метаболитов отсутствуют сертифицированные для медицинского применения лекарственные формы, что ограничивает их применение в клинической практике.

НИТРАТЫ

К данной группе препаратов относят нитроглицерин (глицерила тринитрат), изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат, нитропруссид натрия (НПН) и никорандил. Основное клиническое показание у всех препаратов — купирование гипертензии, антиангинальное действие при стенокардии и остром инфаркте миокарда. В рутинной практике для лечения повреждения головного мозга при САК эти препараты не используются. Однако существует большое количество

Таблица

Препараты, влияющие на метаболизм оксида азота

Table

Drugs that affect nitric oxide metabolism

№ п/п	Препараты	Механизм действия	
1	Донаторы NO	Нитрозотиолы или тиоэфиры азотистой кислоты являются формой переноса NO в крови [7]	
	Нитраты	Эффекты обусловлены отщеплением NO от нитратной группы	
	Не нитратные донаторы NO (молсидомин)	Эффекты реализуются за счет метаболитов (главным образом линсидомина, высвобождающего NO), который стимулирует растворимую гуанилатциклазу	
2	Ингаляционный NO	Высокоактивный газ, вступающий в реакцию нитрозилирования с SH-группами аминокислот сывороточного альбумина, образуя S-нитрозопротеин. NO связывается гемоглобином с образованием S-нитрозогемоглобина (Hb-SNO) и нитрозогемоглобина (Hb-NO). Оксигенированный нитрозогемоглобин, высвобождая кислород в артериолах и капиллярах, меняет свою изоформу, что приводит к высвобождению NO	
3	Предшественники синтеза NO	L-аргинин	Субстрат для синтеза NO в сосудистой стенке. При взаимодействии с NO-синтазой высвобождает NO с образованием L-цитруллина.
4	Антагонисты эндотелина-1	Клазосентан	Физиологический антагонист NO и один из сильнейших фазоконстрикторов. Блокируя рецепторы эндотелина-1, клазосентан способствует расслаблению миоцитов сосудистой стенки
5	Ингибиторы фосфодиэстеразы	3-й тип (Цилостазол)	Увеличивает внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры в связи с усилением эффекта NO
		5-й тип (Силденафил)	Замедляет распад циклического гуано-зинмонофосфата. Увеличение внутриклеточного уровня циклического гуано-зинмонофосфата приводит к расслаблению гладкомышечных клеток артериол и вазодилатации

Примечание: NO — оксид азота

Note: NO — nitric oxide

экспериментальных и клинических исследований по применению нитратов у пациентов с разрывом внутричерепных аневризм.

Экспериментальные данные

Matsui T. et al. (1994) использовали никорандил (никотинамина нитрат) для терапии церебрального ангиоспазма *in vivo* в условиях экспериментального САК на 12 собаках. Животным внутривенно в течение 6 часов в день вводили никорандил в дозе 10 мкг/кг/мин. Для оценки эффективности никорандила животным на 7-й день вводили форбол-диацетат (PDA), который является мощным вазоконстриктором. Измеряли сократимость базилярной артерии. По результатам исследования у животных, получавших никорандил, было отмечено снижение сократимости сосудистой стенки до 60% от исходного просвета по данным ангиографии, при том что в группе сравнения данный показатель составлял 90%. Исследователи считали результаты снижения сократимости многообещающими, однако к настоящему времени данных об успешном применении и внедрении никорандила у больных с разрывом внутричерепных аневризм (ВЧА) в клинической практике мы не встретили [14].

В исследовании *Pluta M. et al.* (2005) изучали влияние внутривенного введения нитрита натрия на модели САК у 14 обезьян. Авторы наблюдали развитие СС на 7-й день эксперимента у всех 8 животных группы сравнения — по данным дигитальной субтракционной ангиографии, в то время как после введения нитрита натрия ангиоспазм не развился ни у одного из 6 животных. При болюсном введении нитрита натрия у 3 животных авторы отмечали временное снижение артериального давления (АД). После введения нитрита натрия у всех животных отмечали асимптомное повышение содержания в крови метгемоглобина до 2,1% максимум [15].

Lilla N. et al. (2016) изучали эффективность внутривенного применения НПН у крыс при экспериментальном САК. Авторы оценивали церебральный перфузионный кровоток при помощи двухканальной лазерной доплерофлуометрии. После экспериментального САК животным вводили НПН и наблюдали увеличение церебрального кровотока через 15 минут после САК на 10–20% по отношению к группе сравнения. Помимо этого, авторы отмечали снижение выраженности ишемического повреждения вещества мозга по данным морфологического исследования, а также снижение количества поврежденных нейронов зоны гиппокампа в сопоставлении с группой сравнения в среднем на 5% [16].

Помимо системного применения, приводятся данные о селективном интратекальном введении донаторов оксида азота в эксперименте. *Marbacher S. et al.* (2008) представили результаты интратекального введения нитроглицерина в комбинации с нимодипином у 55 белых кроликов с экспериментальным САК. Животных распределили на шесть групп: 1-я — контрольная группа, в которой интратекально вводили физиологический раствор, 2-я — группа без САК, в которой интратекально вводили нитроглицерин, 3-я группа — животные без САК, которым интратекально вводили нимодипин, 4-я группа — животные с САК, которым интратекально вводили физиологический раствор, 5-я группа — животные с САК, которым интратекально вводили нитроглицерин, 6-я группа — животные с САК, которым интратекально вводили нимодипин. Нитроглицерин и нимодипин вводили интратекально в виде постоянной инфузии с помощью осмотической помпы, установленной подкожно. Выраженность СС оценивали по результатам церебральной ангиографии на 5-й день после САК. У группы кроликов с САК, получавших интратекально физиологический раствор, диаметр сосуда на 5-й день сужался на 19,85±2,94%. У 11 кроликов в группе с САК, где использовали нитроглицерин, на 5-й день диаметр сосудов уменьшался на 5,93±5,20%, в то время как в группе кроликов с САК, получавших интратекально нимодипин, диаметр сосудов сужался только на 0,55±2,66% на 5-й день постоянной инфузии. По данным исследования, нимодипин оказался несколько эффективнее нитроглицерина при терапии церебрального ангиоспазма [17].

Fathi A.R. et al. (2011) в схожем исследовании подтверждают эффективность интратекального использования нитроглицерина на примере модели экспериментального САК у 46 белых кроликов. Авторы не отмечали развития системной артериальной гипотензии (АГ) и внутричерепных воспалительных осложнений в ходе эксперимента. Тем не менее авторы делают

акцент на соблюдении строгих правил асептики для профилактики возможных интракраниальных инфекционных осложнений при дренировании субарахноидального пространства [18].

Таким образом, получены экспериментальные данные, которые продемонстрировали положительное влияние донаторов оксида азота на церебральный кровоток.

Клинические данные

Одними из первых клинические данные, касающиеся применения нитратов у 3 больных с САК, представили *Allen G.S. et al.* (1976). Пациентам с разрывом церебральных аневризм осуществляли внутривенную инфузию НПН с фенилэфрином. Оценку выраженности СС производили с помощью дигитальной субтракционной церебральной ангиографии. Авторы наблюдали расширение просвета церебральных артерий у всех пациентов. Тем не менее авторы столкнулись с таким неблагоприятным эффектом, как повышение внутричерепного давления (ВЧД) [19].

Iwanaga H. et al. (1995) представили клиническое исследование влияния внутривенного применения нитроглицерина и допамина на ВЧД и церебральную оксигенацию у 11 пациентов с разрывом церебральных аневризм, которые были оперированы в первые 72 часа после САК. В исследование были включены пациенты II–III ст. тяжести состояния по шкале *Hunt-Kosnik*, 2–3-й ст. выраженности кровоизлияния по *Fisher*. Для оценки церебрального кровотока использовали методику оценки артериовенозной разницы кислорода и показатель церебрального перфузионного давления. Показатель артериовенозной разницы кислорода рассчитывали по формуле:

$$\text{содержание } O_2 = Hb \times 1,39 \times SpO_2 + PO_2 \times 0,0031.$$

Артериовенозная разница по кислороду представляет разницу между его содержанием в артериальной крови и луковиче яремной вены.

До введения нитроглицерина измеряли средние показатели ВЧД, которые составляли 11,91±5,3 мм рт.ст. Через 10 минут после введения нитроглицерина с допамином наблюдали повышение ВЧД с пиковыми значениями 14,64±5,93 мм рт.ст. с последующим снижением до нормальных значений. Инфузия нитроглицерина статистически значимо не влияла на артериовенозную разницу по кислороду и САД. Однако при увеличении дозировки нитроглицерина более 1,5 мкг/кг/мин отмечалось статистически значимое снижение церебрального перфузионного давления. Авторы предположили, что исследуемая лечебная методика может быть эффективна у пациентов с отсутствием внутричерепной гипертензии (ВЧД ниже 24 мм рт.ст.), но, по их мнению, данная гипотеза требует дальнейшего изучения [20].

В обзоре литературы *Rose J.C. et al.* (2004) утверждается нежелательность применения НПН внутривенно, особенно в виде пролонгированной инфузии в связи с повышением ВЧД и высокой токсичностью [21].

В исследовании *Oldfield E.H. et al.* (2013) 18 пациентам с разрывом церебральных аневризм в течение 14 дней внутривенно вводили нитрит натрия в дозировках 132,5 мг/кг/ч, 198,8 мг/кг/ч и 265 мг/кг/ч. Выбор дозировки препарата был основан на ранее проведенных авторами работах. Пациентов разделили на три когорты, по 6 человек в каждой (3 — группы сравнения, 3 — исследуемые группы). Авторы установили, что нитрит натрия (НН) в указанных дозировках был без-

опасен и не приводил к системной АГ. Уровень метгемоглобинемии не превышал 3,3%. В связи с небольшим количеством пациентов в каждой из когорт авторы не оценивали влияние терапии на исход лечения [22].

Следует отметить, что АГ и повышение ВЧД существенно ограничивают системное применение нитратов у больных с разрывом ВЧА. В связи с этим в ряде работ нитраты использовали интратекально.

Pathak A. et al. (2003) провели исследование, в котором 8 пациентам с массивным САК (шкала *Hunt-Hess* (H-H) III–IV, *Fisher* III), интравентрикулярно и интрацистернально вводили НПН в качестве дополнения к «3H»-терапии, нимодипину и люмбальному дренированию у всех пациентов. Введение НПН осуществляли в дозировке 4–5 мг каждые 4–12 часов. В случае снижения АД дозировку НПН уменьшали до 2 мг. Наличие и степень ишемии и церебрального ангиоспазма регистрировали по данным КТ-перфузии и транскраниальной доплерографии (ТКДГ). Из 8 пациентов благоприятный исход отметили у 7 пациентов, один пациент скончался вследствие симптомного СС, несмотря на снижение линейной скорости кровотока (ЛСК). Авторы наблюдали системную АГ у одного пациента, что потребовало снизить дозировку вводимого препарата интратекально [23]. В схожей работе *Kumar R. et al.* (2003) наблюдали АГ на фоне интравентрикулярного введения НПН у 2 пациентов из 10, что потребовало прекращения введения НПН [24]. Аналогичные данные опубликовали *Thomas J.E. et al.* (2002). Авторы описывают развитие системной АГ у одного из 10 пациентов после интравентрикулярного введения НПН, что потребовало немедленной его отмены [25].

Paehl J. et al. (2005) представили результаты лечения 16 пациентов с разрывом церебральных аневризм, которым осуществляли введение НПН в базальные цистерны для профилактики ангиоспазма и церебральной ишемии (H-H I–IV, *Fisher* II–IV). Введение препарата начинали с первых суток после выключения аневризм из кровотока. При данной терапии авторы не наблюдали развития церебральной перфузионной недостаточности по данным компьютерной томографической (КТ)-перфузии ни в одном случае, а повышение ЛСК по данным ТКДГ вследствие ангиоспазма отмечали у 3 пациентов. Среди побочных эффектов наблюдали головную боль, рвоту и повышение АД. У 56,25% пациентов отметили хороший исход — один балл по шкале исходов Глазго (ШИГ) у 12,5% — 2 балла, у 25% 3 балла и у 6,25% — 4 по ШИГ. Смертельных исходов в исследуемой группе не отмечали [26].

Agrawal A. et al. (2009) изучали влияние интравентрикулярного введения НПН у 10 пациентов с САК, у которых отмечался выраженный церебральный ангиоспазм по данным ТКДГ. В результате было получено значительное снижение ЛСК у пациентов, получавших НПН, в сопоставлении с группой сравнения из 10 человек. Хороший исход наблюдали у 70% пациентов. Осложнения в виде системной АГ и рвоты наблюдали у 30% и 60% пациентов соответственно. Авторы не отмечали повышения ВЧД на фоне введения НПН. У одного пациента из группы НПН наступил смертельный исход вследствие острого инфаркта миокарда [27].

Таким образом, ряд побочных эффектов (системная АГ, повышение ВЧД) существенно ограничивают применение нитратов у пациентов с разрывом ВЧА. Даже локальное (интратекальное) применение нитратов не

позволяет полностью исключить их влияние на системную гемодинамику. Большинство опубликованных работ представлены одноцентровыми нерандомизированными исследованиями с включением малого количества пациентов.

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА

Аминокислота *L*-аргинин является субстратом для синтеза оксида азота в сосудистой стенке, из которого под воздействием NO-синтазы высвобождаются свободный оксид азота и *L*-цитруллин. Ряд исследований был направлен на изучение эффектов введения *L*-аргинина в кровеносное русло при САК.

Kajita Y. et al. (1994) представили результаты интратекального введения *L*-аргинина в комбинации с супероксиддисмутазой (СОД) на модели САК у собак. СОД использовали с целью предотвращения окисления оксида азота супероксид-анионом. Измерение просвета базилярной артерии проводили с помощью ангиографии. *L*-аргинин вводили в количестве 10 ммоль/л и 100 ммоль/л на 4-й и 7-й день после индукции САК во время ангиографии.

После введения на 4-й день 100 ммоль *L*-аргинина просвет базилярной артерии увеличивался до $30 \pm 1,5\%$ в отличие от группы сравнения. После введения такой же дозировки *L*-аргинина на 7-й день просвет артерии увеличивался до $15,2 \pm 2,1\%$ по сравнению с группой сравнения. Добавление СОД не влияло на вазодилатирующий эффект *L*-аргинина [28].

Имеются экспериментальные данные о применении *L*-аргинина в исследовании у обезьян *Pluta R.M. et al.* (2000). После имплантации стучка крови в область кровоснабжения правой средней мозговой артерии животным вводили *L*-аргинин интракаротидно и внутривенно. После однократного интракаротидного введения препарата в течение 3 минут значительно увеличивался просвет артерий по данным церебральной артериографии, однако этот эффект быстро регрессировал. У животных, которым вводили *L*-аргинин внутривенно в течение 14 дней, увеличения просвета артерий выявлено не было. Таким образом, ни внутриартериальное, ни внутривенное введение не снижало частоту и выраженность развития отсроченного церебрального ангиоспазма (ЦА) [29].

Положительный эффект от применения *L*-аргинина описан в работах *Göksel H.M. et al.* (2001) и *Ozüm U. et al.* (2007) при внутриартериальном и интратекальном введении.

Göksel H.M. et al. (2001) на модели кроликов с САК использовали *L*-аргинин для интрацистернального введения. Препарат вводили на 4-й день после экспериментального САК в течение 60 минут, измеряя скорость церебрального кровотока в правой внутренней сонной артерии (ВСА) при помощи трансорбитальной доплерографии. В результате после интрацистернального введения *L*-аргинина наблюдали расширение артерии и снижение ЛСК по ВСА от $53,3 \pm 2,61$ см/с до $17,65 \pm 0,74$ см/с через 60 минут. ЛСК по ВСА в контрольной группе без САК составляла в среднем $25,6 \pm 0,65$ см/с [30].

В исследовании на модели САК у кроликов *Ozüm U. et al.* (2007) изучали влияние *L*-аргинина на скорость вызванного моторного ответа (ВМО) с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. На 4-й день после индукции САК кроликам интракаротидно вводили 300 ммоль *L*-аргинина в течение 60 минут.

Параметры ВМО измеряли каждые 10 минут после введения препарата. В группе *L*-аргинина латентность ВМО до введения *L*-аргинина составляла $11,82 \pm 0,51$ мс и уменьшалась до минимальной $8,25 \pm 0,51$ мс на 60-й минуте. Амплитуда ВМО была максимальной с 40-й по 60-ю минуты ($914,62 \pm 201,98 - 919,12 \pm 64,69$ мВ) с последующим снижением ($545,62 \pm 56,61$ мВ). Средняя латентность и амплитуда в группе сравнения составляли $8,53 \pm 0,50$ мс и $826,12 \pm 47,39$ мВ. Полученные данные указывают на значительное улучшение ВМО после введения *L*-аргинина интракаротидно, что может свидетельствовать об улучшении перфузии головного мозга и снижении выраженности ишемии на фоне СС [31].

Ozüm U. et al. (2007) на модели кроликов с индуцированным САК сравнили интрацестернальное и интракаротидное введение *L*-аргинина. Введение 300 ммоль *L*-аргинина в цистерну и в сонную артерию осуществляли на 4-й день после индукции САК в течение 60 минут. Измерение средней скорости кровотока проводили с помощью ТКДГ каждые 10 минут. Тенденция снижения средней скорости кровотока после введения *L*-аргинина наблюдалась в обеих группах. В результате спустя 30 минут после введения *L*-аргинина в цистерну и интраартериально средняя скорость кровотока была на одном уровне как в группе интрацестернального, так и в группе интракаротидного введения и составляла примерно 25 см/с при исходной скорости 54 см/с. Таким образом, значительных различий между интратекальным и интраартериальным введением *L*-аргинина не наблюдали.

Данных о клиническом применении *L*-аргинина у пациентов с разрывом церебральных аневризм мы не встретили. Обобщая изложенное, можно констатировать, что данные об экспериментальном использовании предшественников синтеза NO противоречивы. Требуется дальнейшее изучение данной группы препаратов [32].

НЕ НИТРАТНЫЕ ДОНАТОРЫ ОКСИДА АЗОТА

Препараты данной группы относят к нитратоподобным. Они обладают схожим фармакологическим действием, но имеют отличную от группы нитратов химическую структуру и метаболизируются в печени с образованием *SIN-1 A* (Линсидомин), который распадается с выделением оксида азота. Мы проанализировали ряд публикаций, в которых использовался молсидомин для профилактики и лечения церебрального ангиоспазма у больных с САК.

В исследовании Ehlert A. et al. (2015) изучали влияние молсидомина на частоту развития ишемического инфаркта мозга у пациентов с разрывом церебральных аневризм. В исследование были включены 74 пациента, получавшие стандартную терапию нимодипином. У 54 пациентов в послеоперационном периоде отмечали развитие СС по данным ТКДГ или дигитальной субтракционной ангиографии. Из этих 54 пациентов 29 больных получали комбинированную терапию нимодипином и молсидомин, а 25 — только нимодипином. Молсидомин вводили внутривенно в дозировке 20–40 мг в течение 24 часов под контролем среднего артериального давления (САД > 65 мм рт.ст.), после чего осуществляли пероральный прием молсидомина в дозировке 8 мг 4 раза в течение 14–28 дней. У 4 из 29 пациентов (13,8%) в группе молсидомина и 15 из 25 пациентов в группе нимодипина наблюдали развитие церебрального инфаркта. В группе лечения

молсидомин умер только один пациент из 29, в то время как в группе сравнения и в группе пациентов с САК без церебрального ангиоспазма летальность составила 26,67%. Среди побочных эффектов у 8 пациентов в группе молсидомина наблюдали АГ, которая потребовала назначения норадреналина в небольших дозировках (до 0,2 мкг/кг/мин). При анализе в подгруппах авторы установили, что наибольшая эффективность комбинированная терапия молсидомин и нимодипином зафиксирована у пациентов с тяжестью состояния III–V по шкале *H-H* [33].

Существуют публикации с описанием комбинированного применения молсидомина внутривенно и НПН интратекально. Ehlert A. et al. (2016) приводят клиническое наблюдение комбинированного болюсного введения НПН интратекально и внутривенной инфузии молсидомина у пациентки с САК вследствие разрыва аневризмы правой средней мозговой артерии в субкомпенсированном клиническом состоянии (*H-H* III, Fisher IV). В течение 22 дней, начиная со 2-го дня после оперативного вмешательства, больной внутривенно вводили молсидомин в дозировке от 1,7 мг/ч до 16 мг/ч. НПН вводили интратекально болюсно — начиная с 9-го дня после развития симптомного СС — в виде правосторонней гемиплегии и тотальной афазии. Болюсное введение НПН позволило купировать неврологические симптомы на 10-е сутки от кровоизлияния, после чего интратекальное введение нитратов было продолжено до 22-х суток. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии (оценка по ШИГ — 5 баллов) [34].

Ehlert A. et al. (2020) представили результаты комбинированного внутривенного введения молсидомина и интравентрикулярного болюсного введения НПН у 18 пациентов с разрывом аневризм, находившихся в крайне тяжелом состоянии (*H-H* V ст.). Терапию молсидомин начинали в первые 12–36 часов после разрыва аневризмы в начальной дозировке 1,6 мг/ч с последующим увеличением в течение 3 дней до 16 мг/ч. При развитии СС по данным ТКДГ (ЛСК более 150 см/с), в дополнение к терапии молсидомин, через наружный вентрикулярный дренаж осуществляли болюсное введение НПН в дозировке 2–10 мг (в среднем — 5,6 мг). Летальность в представленной группе пациентов превысила 70%. Летальность у 2 из 12 пациентов была обусловлена непосредственно ишемией мозга на фоне ЦА, у 10 из 12 вследствие других причин, обусловленных сопутствующей патологией. Однако авторы не приводят подробный анализ летальности в данном исследовании. В одном случае летальность была обусловлена массивным внутричерепным кровоизлиянием на фоне введения НПН. У 4 пациентов исход лечения был удовлетворительным. Авторы наблюдали следующие осложнения, побочные и нежелательные применения молсидомина: синдром отмены, вследствие вынужденной остановки приема молсидомина, фибрилляция предсердий, асимптомная метгемоглобинемия до 2,5. Авторы заключили, что у этой когорты тяжелых пациентов с крайне неудовлетворительным прогнозом применение данной комбинированной терапии может улучшить исход лечения [35].

Использование не нитратных донаторов оксида азота позволяет уменьшить выраженность системной АГ. Однако известные нам исследования имеют одноцентровой нерандомизированный характер, а также

представлены одним коллективом авторов. Требуется дальнейшее изучение данных препаратов для определения роли не нитратных донаторов в терапии пациентов с разрывом ВЧА.

АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНА

Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором, физиологическим антагонистом оксида азота. Получены данные об увеличении концентрации эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с развившимся церебральным ангиоспазмом вследствие САК (*Bellapart J. et al.*, 2014). Клазосентан — препарат из группы антагонистов эндотелина-1, который создавался непосредственно для лечения пациентов с разрывом церебральных аневризм [36].

В серии рандомизированных мультицентровых исследований *CONSCIOUS-1, 2*, результаты которых представили *Macdonald R.L. et al.* (2008, 2011, 2012), не удалось продемонстрировать положительного влияния клазосентана на исход лечения. Клазосентан назначали внутривенно в дозе 5 мг/ч в первые 56 часов от состоявшегося САК вплоть до 14 дней постоянного приема препарата [37, 38].

Несмотря на положительный ангиографический результат после приема клазосентана, его использование не имело достоверного влияния на отсроченную ишемию головного мозга, микроциркуляторную дисфункцию и исход у пациентов с разрывом церебральных аневризм. По шкале *GOSE* исход менее 4 баллов в первые 6 недель после САК в группе плацебо был у 25% пациентов, в то время как в группе пациентов, получавших клазосентан, наблюдался у 29% [37, 38].

Авторы отмечали тенденцию к снижению летальности от ишемии мозга на фоне приема клазосентана, однако, полученные и зафиксированные негативные эффекты от приема препарата (анемия, гипотензия, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, пневмония), вероятно, нивелировали его эффективность [37, 38].

Метаанализ *Cho S.S. et al.* (2019) рассматривал вопрос о применении клазосентана у пациентов с разрывом ВЧА. Авторы, на основании данных лечения 2317 пациентов в 2005–2017 гг. приходят к выводу о том, что клазосентан снижает риск отсроченной ишемии головного мозга, особенно в дозировке 10–15 мг/ч. Для дальнейшего изучения эффектов требуется больше информации и исследований [39].

Endo H.C. et al. (2022) представили результаты двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых мультицентровых исследований в 57 стационарах. В обоих исследованиях пациентов рандомизировали на две группы: группа-контроль — 111 человек и группа клазосентана — 109 человек. Препарат назначали в первые 48 часов после САК внутривенно в дозировке 10 мг/ч длительностью до 15 дней. У пациентов после эмболизации аневризм ангиоспазм-ассоциированная летальность и общая летальность при приеме клазосентана снижалась с 28,8 до 13,6%. У пациентов после микрохирургического клипирования аневризм соответствующий показатель снижался с 39,6 до 16,2%. Авторы наблюдали серьезные осложнения в группе приема клазосентана, такие как: отек легких — у 11,9%, отек головного мозга — у 6%, церебральный ангиоспазм — у 16,1%, инфаркт головного мозга — у 15,1%, отсроченная ишемия головного мозга — у 19,3%, ане-

мия — у 16,5%, метаболические нарушения — у 47,7% больных [40].

В настоящий момент вопрос об эффективности клазосентана у пациентов с разрывом ВЧА остается открытым, так как данные, представленные в различных исследованиях, носят противоречивый характер.

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

Ингибитор ФДЭ 5-го типа силденафил не оказывает непосредственного расслабляющего воздействия на гладкую мускулатуру человека. Вместо этого он действует через усиление эффекта оксида азота путем ингибирования фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), которая отвечает за распад циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Увеличение уровня цГМФ в свою очередь приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и увеличению кровотока [41].

В клинической практике силденафил используется в урологии для лечения эректильной дисфункции, а также в терапии легочной гипертензии.

Han B.H. et al. (2012) изучали эффективность силденафила на экспериментальной модели САК у 26 мышей. В исследуемой группе авторы назначали животным силденафил перорально дважды в день в дозировке 0,7–5 мг/кг через 2 часа после эндоваскулярной перфорации внутренней сонной артерии. Авторы отметили, что применение силденафила уменьшает активность ФДЭ-5 при САК в эксперименте: в группе животных с САК уровень ФДЭ-5 составлял $538,4 \pm 118,5$ фмоль/мг, в группе животных, которые получали терапию силденафилом — $81,5 \pm 110,5$ фмоль/мг. Также после приема силденафила наблюдали снижение выраженности церебрального ангиоспазма, по данным гистологического исследования просвета артерии, и улучшение неврологического статуса у животных, которое осуществляли с применением специализированных шкал. Использование цитрата силденафила в дозировке 2 мг/кг не влияло на САД и ВЧД [42].

Mukherjee K.K. et al. (2012) представили опыт применения силденафила цитрата у 72 пациентов с разрывом церебральных аневризм и последующим симптомным СС, который не разрешался на фоне ЗН-терапии. Пациенты получали силденафила цитрат перорально в дозировке 100–150 мг каждые 4 часа. Авторы оценивали эффективность терапии по данным ТКДГ (при нормализации показателей ЛСК в течение 48 часов после начала терапии). Авторы отмечали нормализацию ЛСК у 8 пациентов (11,1) и временное снижение ЛСК у 4 пациентов (5,5%). Однако у 4 пациентов терапия была приостановлена в связи побочными эффектами (гипотензия, выраженная головная боль, нарушения зрения) [43].

В клиническом двухфазном исследовании *Washington C.W. et al.* (2015) изучали эффективность и безопасность приема силденафила у 12 пациентов с САК вследствие разрыва ВЧА. Пяти пациентам внутривенно вводили цитрат силденафила в дозировке 10 мг, 7 пациентам — в дозировке 30 мг. У всех испытуемых было зарегистрировано снижение ЦА по данным субтракционной ангиографии, без нежелательных эффектов от препарата. САД после введения кратковременно снижалось в среднем на 17% [44].

Dhar R. et al. (2016) изучали влияние силденафила цитрата у 6 пациентов с разрывом аневризм церебральных артерий. После внутривенного введения 30 мг

цитрата силденафила авторы не наблюдали изменений в региональной и глобальной церебральной перфузии (по данным позитронной эмиссионной КТ-томографии и диаметра просвета мозговых сосудов (по данным субтракционной церебральной ангиографии)) [45].

В клиническом исследовании *Faropoulos K. et al.* (2023) авторы изучали эффективность использования силденафила цитрата в послеоперационном периоде на частоту развития церебрального инфаркта по данным КТ головного мозга и КТ-перфузии. В исследование были включены 34 пациента (17 пациентов составили группу сравнения, 17 пациентов получали силденафила цитрат в дозировке 20–40 мг). Авторы отметили, что прием силденафила статистически значимо снижал частоту развития ишемического инфаркта у пациентов с разрывом церебральных аневризм в послеоперационном периоде. Тем не менее, при детальном анализе работы обращает на себя внимание, что исследуемые группы различались. В группе сравнения преобладали пациенты в более тяжелом клиническом состоянии — III–V ст. по шкале *H-H* и с более выраженными формами кровоизлияния по модифицированной шкале *Fisher* [46].

Таким образом, данные об эффективности ингибиторов ФДЭ 5-го типа у пациентов с разрывом церебральных аневризм противоречивы: с одной стороны есть работы, свидетельствующие о его возможной эффективности, с другой — о неэффективности, либо имеет место низкий научный уровень представленных работ.

Ингибитор фосфодиэстеразы 3-го типа цилостазол увеличивает внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что в свою очередь ингибирует протеинкиназу А, которая способствует сокращению актин-миозинового комплекса и приводит к сокращению миоцитов в том числе сосудистой стенки. Увеличение концентрации цАМФ приводит к усилению биологических эффектов оксида азота. Помимо влияния на метаболизм оксида азота данный препарат обладает антиагрегантными свойствами.

Цилостазол в клинической практике используется как антиагрегант при лечении ишемического инсульта и атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей при перемежающейся хромоте.

В литературе существует большое количество исследований, посвященных применению цилостазола у пациентов с разрывом церебральных аневризм.

По данным Кохрейновского метаанализа *Dorhout Mees S.M. et al.* (2003), прием цилостазола у пациентов с САК приводит к улучшению исхода лечения. Тем не менее, положительные результаты являются предварительными, и необходимы дальнейшие исследования эффективности цилостазола у пациентов с САК [47].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *Matsuda N.C. et al.* (2016) показана эффективность применения цилостазола у 148 пациентов с САК. Пациентов рандомизировали на две группы: сравнения и исследуемую. Препарат начинали вводить перорально в дозировке 100 мг в течение первых 48 часов после САК на протяжении 14 дней. Оценка ЦА проводили с помощью дигитальной субтракционной церебральной ангиографии, наличие ишемии мозга — по данным КТ головного мозга, оценку исхода лечения определяли через 3 месяца после САК

по ШИГ. В группе сравнения в одном случае отменили назначение плацебо в связи с желудочно-кишечным кровотечением, в исследуемой группе у 2 пациентов отменили назначение препарата в связи с печеночной патологией и наличием не выключенной из кровотока аневризмы другой локализации. При оценке влияния цилостазола на исход лечения по ШИГ через 3 месяца были получены статистически значимые данные о снижении летальности в группе цилостазола (5,4 против 17,6%). Среди осложнений и побочных эффектов при применении препарата исследователи отметили тахикардию до 120 уд./мин в двух случаях, повышение концентрации печеночных ферментов в плазме крови у 5 пациентов [48].

По данным метаанализов *Li L. et al.* (2022) и *Dayyani M. et al.* (2022), у пациентов с САК и развившимся ЦА, которые принимали цилостазол, снижалась частота симптомного ЦА, отсроченной ишемии головного мозга и летальность [49, 50].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют об эффективности цилостазола у пациентов с разрывом церебральных аневризм, однако в настоящий момент данный препарат не включен в отечественные и зарубежные клинические рекомендации.

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ МОНООКСИД АЗОТА (INO)

В настоящий момент сведения о применении ингаляционного оксида азота для лечения ЦА и ишемии мозга вследствие разрыва аневризм представлены единичными экспериментальными и клиническими данными.

Li Y.S. et al. (2013) представили работу, в которой изучали влияние ингаляционного оксида азота на ишемическое повреждение головного мозга после временной окклюзии средней мозговой артерии на 1 час у мышей. Животных разделили на группы контроля и группы оксида азота. Группа оксида азота была подразделена на подгруппы в зависимости от его концентрации во вдыхаемой смеси (10, 20, 40, 60 и 80 ppm) и продолжительности ингаляции (5, 8, 16 и 24 часа). Ингаляции оксида азота начинали проводить сразу после окклюзии артерии. Величину зоны инфаркта и асептического воспаления измеряли при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании. Авторы наблюдали дозо- и времязависимый положительный эффект оксида азота в виде снижения зоны ишемии (для концентрации оксида азота 10 ppm эффект наблюдали при ингаляции в течение 24 часов, для его концентрации, составляющей 20, 40 и 60 ppm, — при 8 и 16 часах). При этом при ингаляции оксида азота в дозировках 40 и 60 ppm и длительности ингаляции 24 часа объем инфаркта вновь увеличивался. В группе животных, получавших концентрацию оксида азота, равную 80 ppm, в промежутке 0–24 часа не было выявлено значительного снижения зоны инфаркта, что говорит о неэффективности нейротекторных свойств данной дозировки. Зоны инфаркта головного мозга после ингаляции оксида азота не превышали объем ишемии у животных контрольной группы. Таким образом, можно говорить как о положительных, так и возможных отрицательных эффектах ингаляционной терапии, которые зависят от концентрации NO во вдыхаемой смеси и длительности ингаляции [51].

В работах *Terpolilli N.A. et al.* (2015) демонстрируется действие ингаляционного оксида азота при САК

в эксперименте на мышах. Ингаляции оксида азота анестезированным животным подавались в специальную камеру в течение 60 минут с его содержанием, равным 50 ppm, и содержанием кислорода в воздухе от 30 до 70%. У всех животных после САК наблюдался одинаковый уровень ЦА мелких артерий и ишемии мозга по данным КТ-перфузии и субтракционной ангиографии. На фоне ингаляции оксида азота наблюдали снижение выраженности спазма артерий более чем у 80% животных, по сравнению с контрольной группой [52].

Fung et al. (2022) представили результаты клинического применения оксида азота у 7 пациентов с разрывом церебральных аневризм и развитием симптомного ангиоспазма, не поддающегося стандартной терапии (индуцированная гипертензия, прием нимодипина, гипervолемия с центральным венозным давлением более 6 мм рт.ст.). Пациентам осуществляли ингаляцию оксида азота в течение 23 часов в день в максимальной концентрации 40 ppm. Оценку эффективности терапии проводили с помощью цифровой субтракционной церебральной ангиографии, измерения парциального давления тканевого кислорода (P_{tiO_2}), ТКДГ и КТ-перфузии головного мозга. Для оценки безопасности измеряли клинико-лабораторные показатели (уровень метгемоглобина в венозной крови пациента, креатинин, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбоциты), а также проводили мониторинг уровня ВЧД. Из 7 пациентов 2 скончались вследствие массивного церебрального инфаркта, еще у 2 пациентов развился церебральный инфаркт, 3 пациента были выписаны без развития церебральной ишемии. Авторы пришли к заключению, что данный вид терапии является безопасным и требует дальнейшего изучения [5].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Крылов В.В., Винокуров А.Г., Дашьян В.Г., Лукьянчиков В.А., Полунина Н.А., Природов А.В. и др. *Микрохирургия аневризм сосудов головного мозга*. Москва: АБВ-пресс; 2022.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральный ангиоспазм при субарахноидальных кровоизлияниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(8 Pt2):62–74. PMID: 22224249
3. Byrne JV, Griffith TM, Edwards DH, Harrison TJ, Johnston KR. Investigation of the vasoconstrictor action of subarachnoid haemoglobin in the pig cerebral circulation in vivo. *Br J Pharmacol*. 1989;97(3):669–674. PMID: 2788022 <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb12002.x>
4. Edwards DH, Byrne JV, Griffith TM. The effect of chronic subarachnoid hemorrhage on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1992;76(5):830–837. PMID: 1314293 <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.5.0830>
5. Fung C, Z'Graggen WJ, Jakob SM, Gralla J, Haengg M, Rothen HU, et al. Inhaled Nitric Oxide Treatment for Aneurysmal SAH Patients With Delayed Cerebral Ischemia. *Front Neurol*. 2022;13:817072. PMID: 35250821 <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.817072>
6. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Cerebral vasospasm pharmacological treatment: an update. *Neurol Res Int*. 2013;2013:571328. PMID: 23431440 <https://doi.org/10.1155/2013/571328>
7. Rassaf T, Kleinbongard P, Preik M, Dejam A, Gharini P, Lauer T, et al. Plasma nitrosothiols contribute to the systemic vasodilator effects of intravenously applied NO: experimental and clinical study on the fate of NO in human blood. *Circ Res*. 2002;91(1):470–477. PMID: 12242264 <https://doi.org/10.1161/01.res.0000035038.41739.cb>
8. Kiriş T, Karasu A, Yavuz C, Erdem T, Unal F, Hepgöl K, et al. Reversal of cerebral vasospasm by the nitric oxide donor SNAP in an experimental model of subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(12):1323–1328. PMID: 10672304 <https://doi.org/10.1007/s007010050437>
9. Sehba FA, Ding WH, Chereshnev I, Bederson JB. Effects of S-nitrosoglutathione on acute vasoconstriction and glutamate release after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(9):1955–1961. PMID: 10471450 <https://doi.org/10.1161/01.str.30.9.1955>
10. Clatterbuck RE, Gailloud P, Tierney T, Clatterbuck VM, Murphy KJ, Tamargo RJ. Controlled release of a nitric oxide donor for the prevention of delayed cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates. *J Neurosurg*. 2005;103(4):745–751. PMID: 16266059 <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.4.0745>
11. Gabikian P, Clatterbuck RE, Eberhart CG, Tyler BM, Tierney TS, Tamargo RJ. Prevention of Experimental Cerebral Vasospasm by Intracranial Delivery of a Nitric Oxide Donor From a Controlled-Release Polymer. *Stroke*. 2002;33(11):2681–2686. PMID: 12411661 <https://doi.org/10.1161/01.str.0000033931.62992.b1>
12. Pradilla G, Thai QA, Legnani FG, Hsu W, Kretzer RM, Wang PP, et al. Delayed intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer prevents experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery*. 2004;55(6):1395–1399. PMID: 15574221 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000143615.26102.1a>
13. Wolf EW, Banerjee A, Soble-Smith J, Dohan FC Jr, White RP, Robertson JT. Reversal of cerebral vasospasm using an intrathecally administered nitric oxide donor. *J Neurosurg*. 1998;89(2):279–288. PMID: 9688124 <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.2.0279>
14. Matsui T, Nagafuji T, Tsutsumi K, Uchida H, Miyauchi T, Asano T. The effect of Nicorandil on chronic cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;126(2–4):165–169. PMID: 8042550 <https://doi.org/10.1007/BF01476428>
15. Pluta RM, Dejam A, Grimes G, Gladwin MT, Oldfield EH. Nitrite infusions to prevent delayed cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *Jama*. 2005;293(12):1477–1484. PMID: 15784871 <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1477>
16. Lilla N, Hartmann J, Koehler S, Ernestus R-I, Westermaier T. Early NO-donor treatment improves acute perfusion deficit and brain damage after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurol Sci*. 2016;370:312–319. PMID: 27745692 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.032>
17. Marbacher S, Neuschmelting V, Graupner T, Jakob SM, Fandino J. Prevention of delayed cerebral vasospasm by continuous intrathecal infusion of glyceroltrinitrate and nimodipine in the rabbit model in vivo. *Intensive Care Med*. 2008;34(5):932–938. PMID: 18214428 <https://doi.org/10.1007/s00134-008-0995-x>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди препаратов, влияющих на метаболизм оксида азота у пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва церебральных аневризм, большее количество публикаций посвящено применению нитратов, антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 3-го типа. Применение нитратов у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием лимитировано их серьезными побочными эффектами (системная гипотензия, повышенное внутричерепное давление).

Класосентан, согласно представленным рандомизированным исследованиям, способен снижать частоту церебральной ишемии и сосудистого спазма, однако его окончательное влияние на исход лечения не определено.

Применению ингибиторов фосфодиэстеразы 3-го типа (цилостазол) посвящено большое количество исследований, свидетельствующих о положительном эффекте данной группы препаратов на исход лечения. Но до настоящего момента фосфодиэстераза не входит в опубликованные рекомендательные протоколы по лечению пациентов с разрывом аневризм.

Сделать однозначный вывод о применении других лекарственных веществ (ненитратные донаторы оксида азота, L-аргинин, ингаляционный оксид азота) затруднительно в связи с малым количеством опубликованных исследований.

Дальнейшее изучение препаратов, влияющих на метаболизм оксида азота, кажется перспективным для использования в комплексной терапии пациентов с разрывом церебральных аневризм.

18. Fathi AR, Marbacher S, Graupner T, Wehrli F, Jakob SM, Schroth G, et al. Continuous intrathecal glyceryl trinitrate prevents delayed cerebral vasospasm in the single-SAH rabbit model in vivo. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(8):1669–1675. PMID: 21671141 <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1049-7>
19. Allen GS. Cerebral arterial spasm. Part 8: The treatment of delayed cerebral arterial spasm in human beings. *Surg Neurol*. 1976;6(2):71–80. PMID: 951655
20. Iwanaga H, Okuchi K, Koshimae N, Goda K, Imanishi M, Tokunaga H, et al. Effects of intravenous nitroglycerin combined with dopamine on intracranial pressure and cerebral arteriovenous oxygen difference in patients with acute subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;136(3–4):175–180. PMID: 8748850 <https://doi.org/10.1007/BF01410622>
21. Rose JC, Mayer SA. Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocrit Care*. 2004;1(3):287–299. PMID: 16174926 <https://doi.org/10.1385/NCC.1.3.287> Dosage error in article text. Erratum in: *Neurocrit Care*. 2006;4(1):98.
22. Oldfield EH, Loomba JJ, Monteith SJ, Crowley RW, Medel R, Gress DR, et al. Safety and pharmacokinetics of sodium nitrite in patients with subarachnoid hemorrhage: a phase IIa study. *J Neurosurg*. 2013;119(3):634–641. PMID: 23706046 <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS13266>
23. Pathak A, Mathuriya SN, Khandelwal N, Verma K. Intermittent low dose intrathecal sodium nitroprusside therapy for treatment of symptomatic aneurysmal SAH-induced vasospasm. *Br J Neurosurg*. 2003;17(4):306–310. PMID: 14579895 <https://doi.org/10.1080/02688690310001601180>
24. Kumar R, Pathak A, Mathuriya SN, Khandelwal N. Intraventricular sodium nitroprusside therapy: a future promise for refractory subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. *Neurol India*. 2003;51(2):197–202. PMID: 14571002
25. Thomas JE, McGinnis G. Safety of intraventricular sodium nitroprusside and thiosulfate for the treatment of cerebral vasospasm in the intensive care unit setting. *Stroke*. 2002;33(2):486–492. PMID: 11823657 <https://doi.org/10.1161/hs0202.103410>
26. Pachl J, Haninec P, Tencer T, Mizner P, Houst'ava L, Tomás R, et al. The effect of subarachnoid sodium nitroprusside on the prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:141–145. PMID: 16463839 https://doi.org/10.1007/s-211-32318-x_31
27. Agrawal A, Patir R, Kato Y, Chopra S, Sano H, Kanno T. Role of intraventricular sodium nitroprusside in vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A 5-year prospective study with review of the literature. *Minim Invasive Neurosurg*. 2009;52(1):5–8. PMID: 19247898 <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085454>
28. Kajita Y, Suzuki Y, Oyama H, Tanazawa T, Takayasu M, Shibuya M, et al. Combined effect of L-arginine and superoxide dismutase on the spastic basilar artery after subarachnoid hemorrhage in dogs. *J Neurosurg*. 1994;80(3):476–483. PMID: 8115861 <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0476>
29. Pluta RM, Afshar JK, Thompson BG, Boock RJ, Harvey-White J, Oldfield EH. Increased cerebral blood flow but no reversal or prevention of vasospasm in response to L-arginine infusion after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000;92(1):121–126. PMID: 10616090 <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.1.0121>
30. Göksel HM, Özüm U, Oztoprak I. The therapeutic effect of continuous intracisternal L-Arginine infusion on experimental cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(3):277–285. PMID: 11460916 <https://doi.org/10.1007/s007010170108>
31. Özüm U, Aslan A, Karadağ O, Gürel M, Taş A, Zafer Kars H. Intracisternal versus intracarotid infusion of L-arginine in experimental cerebral vasospasm. *J Clin Neurosci*. 2007;14(6):556–562. PMID: 17430779 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.03.013>
32. Özüm U, Aslan A, Taş A, Kars HZ. Intracarotid L-arginine reverses motor evoked potential changes in experimental cerebral vasospasm. *Turk Neurosurg*. 2007;17(1):13–18. PMID: 17918672
33. Ehlert A, Schmidt C, Wölfer J, Manthei G, Jacobs AH, Brüning R, et al. Molsidomine for the prevention of vasospasm-related delayed ischemic neurological deficits and delayed brain infarction and the improvement of clinical outcome after subarachnoid hemorrhage: a single-center clinical observational study. *J Neurosurg*. 2016;124(1):51–58. PMID: 26162034 <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS13846>
34. Ehlert A, Manthei G, Hesselmann V, Mathias K, Bein B, Pluta R. A Case of Hyperacute Onset of Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Refractory Vasospasm Treated with Intravenous and Intraventricular Nitric Oxide: A Mini Review. *World Neurosurg*. 2016;91:673.e11–8. PMID: 27109628 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.047>
35. Ehlert A, Starekova J, Manthei G, Ehlert-Gamm A, Flack J, Gessert M, et al. Nitric Oxide-Based Treatment of Poor-Grade Patients After Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):742–754. PMID: 31418143 <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00809-1>
36. Bellapart J, Jones L, Bandeshe H, Boots R. Plasma endothelin-1 as screening marker for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014;20(1):77–83. PMID: 23921571 <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9887-1>
37. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2). *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:27–31. PMID: 22890639 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_7
38. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015–3021. PMID: 18688013 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.519942>
39. Cho SS, Kim SE, Kim HC, Kim WJ, Jeon JP. Clazosentan for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *World Neurosurg*. 2019;123:418–424.e3. PMID: 30508597 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.213>
40. Endo H, Hagihara Y, Kimura N, Takizawa K, Niizuma K, Togo O, et al. Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. *J Neurosurg*. 2022;137(6):1707–1717. PMID: 35364589 <https://doi.org/10.3171/2022.2.JNS121914>
41. Atalay B, Caner H, Cekinmez M, Ozen O, Celasun B, Altinors N. Systemic administration of phosphodiesterase V inhibitor, sildenafil citrate, for attenuation of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006;59(5):1102–1107. PMID: 17143244 <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245605.22817.44>
42. Han BH, Vellimana AK, Zhou ML, Milner E, Zipfel GJ. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2012;70(1):178–186. PMID: 21796010 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822ec2b0>
43. Mukherjee KK, Singh SK, Khosla VK, Mohindra S, Salunke P. Safety and efficacy of sildenafil citrate in reversal of cerebral vasospasm: a feasibility study. *Surg Neurol Int*. 2012;3:3. PMID: 22347673 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.92164>
44. Washington CW, Derdeyn CP, Dhar R, Arias EJ, Chicoine MR, Cross DT, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2016;124(2):318–327. PMID: 26314998 <https://doi.org/10.3171/2015.2.JNS142752>
45. Dhar R, Washington C, Diringer M, Zazulia A, Jafri H, Derdeyn C, et al. Acute Effect of Intravenous Sildenafil on Cerebral Blood Flow in Patients with Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;25(2):201–204. PMID: 26940913 <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0243-0>
46. Faropoulos K, Tsolaki V, Georgakopoulou VE, Trakas I, Tarantinos K, Papalexis P, et al. Value of sildenafil treatment for the prevention of vasospasm-related delayed ischemic neurological deficits and delayed brain infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Med Int (London)*. 2023;3(2):19. PMID: 37032716 <https://doi.org/10.3892/mi.2023.79>
47. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Hop JW, Algra A, van Gijn J. Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(9):2285–2289. PMID: 12881605 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000083621.44269.5E>
48. Matsuda N, Naraoka M, Ohkuma H, Shimamura N, Ito K, Asano K, et al. Effect of Cilostazol on Cerebral Vasospasm and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(1–2):97–105. PMID: 27070952 <https://doi.org/10.1159/000445509>
49. Li L, Fu X, Qiu H, Shi P. Effects of cilostazol treatment for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of 14 studies. *J Clin Neurosci*. 2022;99:190–203. PMID: 35286971 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.12.025>
50. Dayyani M, Sadeghirad B, Grotta JC, Zabihiyan S, Ahmadvand S, Wang Y, et al. Prophylactic Therapies for Morbidity and Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*. 2022;53(6):1993–2005. PMID: 35354302 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035699>
51. Li YS, Shemmer B, Stone E, A Nardi M, Jonas S, Quartermain D. Neuroprotection by inhaled nitric oxide in a murine stroke model is concentration and duration dependent. *Brain Res*. 2013;1507:134–145. PMID: 23473843 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.02.031>
52. Terpolilli NA, Feiler S, Diel A, Müller F, Heumos N, Friedrich B, et al. Nitric oxide inhalation reduces brain damage, prevents mortality, and improves neurological outcome after subarachnoid hemorrhage by resolving early pial microvasospasms. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(12):2096–2107. PMID: 26661144 <https://doi.org/10.1177/0271678X15605848>

REFERENCES

- Krylov VV, Vinokurov AG, Dash'yan VG, Luk'yanchikov VA, Polunina NA, Prirodov AV, et al. *Mikrokhirurgiya anevrizm sosedov golovnogo mozga*. Moscow: ABV-press Publ.; 2022. (In Russ.)
- Leliuk VG, Leliuk SE. Cerebral angiospasm in subarachnoid hemorrhages. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(8 Pt 2):62–73. PMID: 22224249. (In Russ.)
- Byrne JV, Griffith TM, Edwards DH, Harrison TJ, Johnston KR. Investigation of the vasoconstrictor action of subarachnoid haemoglobin in the pig cerebral circulation in vivo. *Br J Pharmacol*. 1989;97(3):669–674. PMID: 2788022 <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb12002.x>
- Edwards DH, Byrne JV, Griffith TM. The effect of chronic subarachnoid hemorrhage on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1992;76(5):830–837. PMID: 1314293 <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.5.0830>
- Fung C, Z'Graggen WJ, Jakob SM, Gralla J, Haengggi M, Rothen HU, et al. Inhaled Nitric Oxide Treatment for Aneurysmal SAH Patients With Delayed Cerebral Ischemia. *Front Neurol*. 2022;13:817072. PMID: 35250821 <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.817072>
- Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Cerebral vasospasm pharmacological treatment: an update. *Neurol Res Int*. 2013;2013:571328. PMID: 23431440 <https://doi.org/10.1155/2013/571328>
- Rassaf T, Kleinbongard P, Preik M, Dejam A, Gharini P, Lauer T, et al. Plasma nitrosothiols contribute to the systemic vasodilator effects of intravenously applied NO: experimental and clinical study on the fate of NO in human blood. *Circ Res*. 2002;91(1):470–477. PMID: 12242264 <https://doi.org/10.1161/01.res.0000035038.41739.cb>
- Kiriş T, Karasu A, Yavuz C, Erdem T, Unal F, Hepgül K, et al. Reversal of cerebral vasospasm by the nitric oxide donor SNAP in an experimental model of subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(12):1323–1328. PMID: 10672304 <https://doi.org/10.1007/s007010050437>
- Sehba FA, Ding WH, Cheresnev I, Bederson JB. Effects of S-nitrosoglutathione on acute vasoconstriction and glutamate release after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(9):1955–1961. PMID: 10471450 <https://doi.org/10.1161/01.str.30.9.1955>
- Clatterbuck RE, Gailloud P, Tierney T, Clatterbuck VM, Murphy KJ, Tamargo RJ. Controlled release of a nitric oxide donor for the prevention of delayed cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates. *J Neurosurg*. 2005;103(4):745–751. PMID: 16266059 <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.4.0745>
- Gabikian P, Clatterbuck RE, Eberhart CG, Tyler BM, Tierney TS, Tamargo RJ. Prevention of Experimental Cerebral Vasospasm by Intracranial Delivery of a Nitric Oxide Donor From a Controlled-Release Polymer. *Stroke*. 2002;33(11):2681–2686. PMID: 12411661 <https://doi.org/10.1161/01.str.0000033951.62992.b1>
- Pradilla G, Thai QA, Legnani FG, Hsu W, Kretzer RM, Wang PP, et al. Delayed intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer prevents experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery*. 2004;55(6):1395–1399. PMID: 15574221 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000143615.26102.1a>
- Wolf EW, Banerjee A, Soble-Smith J, Dohan FC Jr, White RP, Robertson JT. Reversal of cerebral vasospasm using an intrathecally administered nitric oxide donor. *J Neurosurg*. 1998;89(2):279–288. PMID: 9688124 <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.2.0279>
- Matsui T, Nagafuji T, Tsutsumi K, Uchida H, Miyauchi T, Asano T. The effect of Nicorandil on chronic cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;126(2–4):165–169. PMID: 8042550 <https://doi.org/10.1007/BF01476428>
- Pluta RM, Dejam A, Grimes G, Gladwin MT, Oldfield EH. Nitrite infusions to prevent delayed cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *Jama*. 2005;293(12):1477–1484. PMID: 15784871 <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1477>
- Lilla N, Hartmann J, Koehler S, Ernestus R-I, Westermaier T. Early NO-donor treatment improves acute perfusion deficit and brain damage after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurol Sci*. 2016;370:312–319. PMID: 27745692 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.032>
- Marbacher S, Neuschmelting V, Graupner T, Jakob SM, Fandino J. Prevention of delayed cerebral vasospasm by continuous intrathecal infusion of glyceroltrinitrate and nimodipine in the rabbit model in vivo. *Intensive Care Med*. 2008;34(5):932–938. PMID: 18214428 <https://doi.org/10.1007/s00134-008-0995-x>
- Fathi AR, Marbacher S, Graupner T, Wehrli F, Jakob SM, Schroth G, et al. Continuous intrathecal glyceryl trinitrate prevents delayed cerebral vasospasm in the single-SAH rabbit model in vivo. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(8):1669–1675. PMID: 21671141 <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1049-7>
- Allen GS. Cerebral arterial spasm. Part 8: The treatment of delayed cerebral arterial spasm in human beings. *Surg Neurol*. 1976;6(2):71–80. PMID: 951655
- Iwanaga H, Okuchi K, Koshimae N, Goda K, Imanishi M, Tokunaga H, et al. Effects of intravenous nitroglycerin combined with dopamine on intracranial pressure and cerebral arteriovenous oxygen difference in patients with acute subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;136(3–4):175–180. PMID: 8748850 <https://doi.org/10.1007/BF01410622>
- Rose JC, Mayer SA. Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocrit Care*. 2004;1(3):287–299. PMID: 16174926 <https://doi.org/10.1385/NCC:1.3.287> Dosage error in article text. Erratum in: *Neurocrit Care*. 2006;4(1):98. PMID: 16174926
- Oldfield EH, Loomba JJ, Monteith SJ, Crowley RW, Medel R, Gress DR, et al. Safety and pharmacokinetics of sodium nitrite in patients with subarachnoid hemorrhage: a phase IIa study. *J Neurosurg*. 2013;119(3):634–641. PMID: 23706046 <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS13266>
- Pathak A, Mathuriya SN, Khandelwal N, Verma K. Intermittent low dose intrathecal sodium nitroprusside therapy for treatment of symptomatic aneurysmal SAH-induced vasospasm. *Br J Neurosurg*. 2003;17(4):306–310. PMID: 14579895 <https://doi.org/10.1080/02688690310001601180>
- Kumar R, Pathak A, Mathuriya SN, Khandelwal N. Intraventricular sodium nitroprusside therapy: a future promise for refractory subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. *Neurol India*. 2003;51(2):197–202. PMID: 14571002
- Thomas JE, McGinnis G. Safety of intraventricular sodium nitroprusside and thiosulfate for the treatment of cerebral vasospasm in the intensive care unit setting. *Stroke*. 2002;33(2):486–492. PMID: 11823657 <https://doi.org/10.1161/hs0202.103410>
- Pachl J, Haninec P, Tencer T, Mizner P, Houst'ava L, Tomás R, et al. The effect of subarachnoid sodium nitroprusside on the prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:141–145. PMID: 16463839 https://doi.org/10.1007/3-211-32318-x_31
- Agrawal A, Patir R, Kato Y, Chopra S, Sano H, Kanno T. Role of intraventricular sodium nitroprusside in vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A 5-year prospective study with review of the literature. *Minim Invasive Neurosurg*. 2009;52(1):5–8. PMID: 19247898 <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085454>
- Kajita Y, Suzuki Y, Oyama H, Tanazawa T, Takayasu M, Shibuya M, et al. Combined effect of L-arginine and superoxide dismutase on the spastic basilar artery after subarachnoid hemorrhage in dogs. *J Neurosurg*. 1994;80(3):476–483. PMID: 8113861 <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0476>
- Pluta RM, Afshar JK, Thompson BG, Boock RJ, Harvey-White J, Oldfield EH. Increased cerebral blood flow but no reversal or prevention of vasospasm in response to L-arginine infusion after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000;92(1):121–126. PMID: 10616090 <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.1.0121>
- Göksel HM, Özüm U, Öztoprak I. The therapeutic effect of continuous intracisternal L-Arginine infusion on experimental cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(3):277–285. PMID: 11460916 <https://doi.org/10.1007/s007010170108>
- Özüm U, Aslan A, Karadağ O, Gürel M, Taş A, Zafer Kars H. Intracisternal versus intracarotid infusion of L-arginine in experimental cerebral vasospasm. *J Clin Neurosci*. 2007;14(6):556–562. PMID: 17430779 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.03.013>
- Özüm U, Aslan A, Taş A, Kars HZ. Intracarotid L-arginine reverses motor evoked potential changes in experimental cerebral vasospasm. *Türk Neurosurg*. 2007;17(1):13–18. PMID: 17918672
- Ehlert A, Schmidt C, Wölfer J, Manthei G, Jacobs AH, Brünig R, et al. Molsidomine for the prevention of vasospasm-related delayed ischemic neurological deficits and delayed brain infarction and the improvement of clinical outcome after subarachnoid hemorrhage: a single-center clinical observational study. *J Neurosurg*. 2016;124(1):51–58. PMID: 26162034 <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS13846>
- Ehlert A, Manthei G, Hesselmann V, Mathias K, Bein B, Pluta R. A Case of Hyperacute Onset of Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Refractory Vasospasm Treated with Intravenous and Intraventricular Nitric Oxide: A Mini Review. *World Neurosurg*. 2016;91:673.e11–8. PMID: 27109628 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.047>
- Ehlert A, Starekova J, Manthei G, Ehlert-Gamm A, Flack J, Gessert M, et al. Nitric Oxide-Based Treatment of Poor-Grade Patients After Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):742–754. PMID: 31418143 <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00809-1>
- Bellapart J, Jones L, Bandeshe H, Boots R. Plasma endothelin-1 as screening marker for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014;20(1):77–83. PMID: 23921571 <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9887-1>
- Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2). *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:27–31. PMID: 22890639 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_7
- Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding

- trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015–3021. PMID: 18688013 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.519942>
39. Cho SS, Kim SE, Kim HC, Kim WJ, Jeon JP. Clazosentan for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *World Neurosurg*. 2019;123:418–424.e3. PMID: 30508597 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.213>
 40. Endo H, Hagihara Y, Kimura N, Takizawa K, Niizuma K, Togo O, et al. Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. *J Neurosurg*. 2022;137(6):1707–1717. PMID: 35364589 <https://doi.org/10.3171/2022.2.JNS212914>
 41. Atalay B, Caner H, Cekinmez M, Ozen O, Celasun B, Altinors N. Systemic administration of phosphodiesterase V inhibitor, sildenafil citrate, for attenuation of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006;59(5):1102–1107. PMID: 17143244 <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245605.22817.44>
 42. Han BH, Vellimana AK, Zhou ML, Milner E, Zipfel GJ. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2012;70(1):178–186. PMID: 21796010 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822ec2b0>
 43. Mukherjee KK, Singh SK, Khosla VK, Mohindra S, Salunke P. Safety and efficacy of sildenafil citrate in reversal of cerebral vasospasm: a feasibility study. *Surg Neurol Int*. 2012;3:3. PMID: 22347673 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.92164>
 44. Washington CW, Derdeyn CP, Dhar R, Arias EJ, Chicoine MR, Cross DT, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2016;124(2):318–327. PMID: 26314998 <https://doi.org/10.3171/2015.2.JNS142752>
 45. Dhar R, Washington C, Diringer M, Zazulia A, Jafri H, Derdeyn C, et al. Acute Effect of Intravenous Sildenafil on Cerebral Blood Flow in Patients with Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;25(2):201–204. PMID: 26940913 <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0243-0>
 46. Faropoulos K, Tsolaki V, Georgakopoulou VE, Trakas I, Tarantinos K, Papalexis P, et al. Value of sildenafil treatment for the prevention of vasospasm-related delayed ischemic neurological deficits and delayed brain infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Med Int (London)*. 2023;3(2):19. PMID: 37032716 <https://doi.org/10.3892/mi.2023.79>
 47. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Hop JW, Algra A, van Gijn J. Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(9):2285–2289. PMID: 12881605 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000083621.44269.3E>
 48. Matsuda N, Naraoka M, Ohkuma H, Shimamura N, Ito K, Asano K, et al. Effect of Cilostazol on Cerebral Vasospasm and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(1–2):97–105. PMID: 27070952 <https://doi.org/10.1159/000445509>
 49. Li L, Fu X, Qiu H, Shi P. Effects of cilostazol treatment for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of 14 studies. *J Clin Neurosci*. 2022;99:190–203. PMID: 35286971 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.12.025>
 50. Dayyani M, Sadeghirad B, Grotta JC, Zabihyan S, Ahmadvand S, Wang Y, et al. Prophylactic Therapies for Morbidity and Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*. 2022;53(6):1993–2005. PMID: 35354302 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035699>
 51. Li YS, Shemmer B, Stone E, A Nardi M, Jonas S, Quartermain D. Neuroprotection by inhaled nitric oxide in a murine stroke model is concentration and duration dependent. *Brain Res*. 2013;1507:134–145. PMID: 23473843 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.02.031>
 52. Terpolilli NA, Feiler S, Dienel A, Müller F, Heumos N, Friedrich B, et al. Nitric oxide inhalation reduces brain damage, prevents mortality, and improves neurological outcome after subarachnoid hemorrhage by resolving early pial microvasospasms. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(12):2096–2107. PMID: 26661144 <https://doi.org/10.1177/0271678X15605848>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Журавель Сергей Владимирович

доктор медицинских наук, заведующий научным отделением анестезиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В.Д. Малышева ЛФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);

<https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, zhsergey5@gmail.com;

25%: планирование дизайна работы, редакция текста рукописи

Природов Александр Владиславович

доктор медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);

<https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, apirodov@yandex.ru;

25%: формулировка медицинской проблемы, анализ научной литературы, редакция текста рукописи

Бахарев Евгений Юрьевич

кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-1525-1585>, ads_nvz@mail.ru;

20%: анализ научной литературы, написание текста рукописи

Зорин Павел Дмитриевич

врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В.Д. Малышева ЛФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);

<https://orcid.org/0009-0003-9157-2943>, zorinpd@mail.ru;

20%: написание текста рукописи, работа с иллюстрациями

Петриков Сергей Сергеевич

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;

10%: редакция текста рукописи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Nitric Oxide Donors in the Treatment of Vascular Spasm and Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Subarachnoid Hemorrhage

S.V. Zhuravel^{1, 2, 3}, A.V. Prirodov^{1, 2}, E.Yu. Bakharev¹, P.D. Zorin^{1, 2} ✉, S.S. Petrikov^{1, 3}

Department of Emergency Neurosurgery, Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 1

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

² N.I. Pirogov National Research Medical University

Ostrovityanova Str. 1, Moscow, Russian Federation 117513

³ Russian University of Medicine, N.D. Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education

Dolgorukovskaya Str. 4, Moscow, Russian Federation 127006

✉ **Contacts:** Pavel D. Zorin, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation No 1, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Email: zorinpd@mail.ru

ABSTRACT Secondary vascular spasm due to non-traumatic rupture of cerebral artery aneurysms is a formidable complication leading to serious disability of patients who face this disease, and in 30–50% of cases leads to death. Standard therapy used in intensive care units does not have tremendous success in the treatment of this pathology, which encourages scientists around the world to search for new drugs that can improve the outcome and increase the quality of life of patients. At the moment, the most promising non-surgical method of treatment is the use of nitric oxide donor drugs as part of complex therapy. In modern medicine, there are several ways to administer drugs of this group: intravenously, intra-arterially, intrathecally, intraventricularly and by inhalation. The method depends on the type of drug used. Despite the promise of using these dosage forms, there are a number of negative side effects, which, due to insufficient study, limit their widespread use in hospitals. This review contains studies examining the positive and negative aspects of the use of these drugs and the appropriateness of their use.

Keywords: subarachnoid hemorrhage; non-traumatic subarachnoid hemorrhage; nitric oxide; nitric oxide donors; vasospasm

For citation Zhuravel SV, Prirodov AV, Bakharev EYu, Zorin PD, Petrikov SS. Nitric Oxide Donors in the Treatment of Vascular Spasm and Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(4):656–667. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-656-667> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare no conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship This work was supported by an ANO grant (Agreement No. 1603-32/23c)

Affiliations

Sergey V. Zhuravel	Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, N.D. Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education, Russian University of Medicine; Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care named after Professor V.D. Malyshev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0002-9992-9260 , zhuravelsv@sklif.mos.ru; 25%, contribution: planning the design of the work, editing the text of the manuscript
Aleksandr V. Prirodov	Doctor of Medical Sciences, Head, Neurosurgical Department; Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Fundamental Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0003-2444-8136 , aprirodov@yandex.ru; 25%, contribution: formulation of the medical problem, analysis of scientific literature, editing of the manuscript text
Evgeniy Yu. Bakharev	Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Senior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1525-1585 , ads_nvz@mail.ru; 20%, contribution: analysis of scientific literature, writing of manuscript text
Pavel D. Zorin	Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation No 1, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; postgraduate student, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care named after Professor V.D. Malyshev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0009-0003-9157-2943 , zorinpd@mail.ru; 20%, contribution: writing the manuscript text, working with illustrations
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Director, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, N.D. Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education, Russian University of Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru; 10%, contribution: editing of the manuscript text

Received on 17.02.2024

Review completed on 07.05.2024

Accepted on 17.09.2024

Поступила в редакцию 17.02.2024

Рецензирование завершено 07.05.2024

Принята к печати 17.09.2024