

---

# Minimaliai invazinis intracerebrinių ir intraventrikulinių kraujosruvų gydymas, taikant vietinę fibrinolizę

---

**K. Simaitis\***  
**G. Bernotas\*\***

*\*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija*

*\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Neurochirurgijos klinika*

**Santrauka.** Intracerebrinė kraujosruva lemia blogiausias išėjis iš visų ūmių galvos smegenų kraujotakos sutrikimų tipų. Jau per pirmąjį mėnesį miršta apie 50 % pacientų, po vienerių metų miršta arba būna itin sunkios būklės apie 75 % pacientų. Gilios intracerebrinės kraujosruvos, kurios lokalizuojasi netoli smegenų skilvelių, dažnai į juos prasiveržia. Taip gali susidaryti intraventrikulinės kraujosruvos, kurios dar labiau pablogina ligos išėjis. Per pastaruosius metus įdėta daug pastangų, siekiant pagerinti šių kraujosruvų gydymo rezultatus. Viena iš intracerebrinės kraujosruvos gydymo galimybių – stereotaksinė hematomo aspiracija su vietine fibrinolize. Šis metodas jau prieš 30 m. buvo pradėtas taikyti Japonijoje, o nuo 1995 m. taikomas ir LSMUL Kauno klinikų Neurochirurgijos klinikoje, kur iki šių metų procedūra jau atlikta 104 pacientams. Tyrimais nustatyta, kad, taikant minimaliai invazinį intracerebrinės kraujosruvos gydymą, statistiškai reikšmingai sumažėja mirtingumas, stebima geresnė tiriamųjų funkcinė būklė ir didesnis hematomo turio sumažėjimas (lyginant su konservatyviu gydymu). Intraventrikulinė kraujosruva taip pat gali būti gydoma minimaliai invaziniu metodu – intraventrikuline fibrinolize. Žinoma, kad tai yra saugi procedūra, padedanti iš skilvelių greičiau pašalinti kraują.

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti literatūros duomenis apie minimaliai invazines intracerebrinių ir intraventrikulinių kraujosruvų gydymo metodikas, taikant vietinę fibrinolizę.

**Raktažodžiai:** intracerebrinė kraujosruva, intraventrikulinė kraujosruva, vietinė fibrinolizė, minimaliai invazinis gydymas.

Neurologijos seminarai 2014; 18(60): 98–104

---

## IVADAS

Intracerebrinė kraujosruva (ICK), atsižvelgiant į sukėlusią priežastį, gali būti skirstoma į pirminę ir antrinę. Pirminė (spontaninė) ICK dažniausiai atsiranda dėl smulkiųjų kraujagyslių plyšimo ir yra susijusi su hipertenzija, antikoagulantų vartojimu, amiloidine angiopatija. Tuo tarpu antrinė intracerebrinė kraujosruva (sudaro 12–20 % visų ICK) būna dėl kitų kraujagyslių plyšimo (pvz., aneurizmos, AVM) [1]. Intracerebrinė kraujosruva lemia blogiausias išėjis iš visų insulto tipų – jau per pirmąjį mėnesį miršta apie 50 % pacientų, po vienerių metų miršta arba būna itin sunkios būklės apie 75 % pacientų ir tik maža dalis išgyvenusiųjų lieka visiškai funkciškai nepriklausomi [2].

Intracerebrinė kraujosruva – tai dinaminis procesas, susidedantis iš trijų fazių: 1) pradinio pakraujavimo; 2) kraujosruvos didėjimo; 3) aplink kraujosruvą esančios edemos atsiradimo. Ligos išėjį dažniausiai lemia dvi paskutinės fazės. Ankstyvas neurologinės funkcijos sutriki-

mas atsiranda dėl kraujosruvos didėjimo, o mirtingumas pradeda didėti eksponentiškai, kai jos tūris viršija 30 ml [3]. Bėgant laikui, aplink ICK susiformuoja edema, dėl kurios atsiranda antrinis smegenų pažeidimas, pasireiškiantis ryškiu neurologinės būklės pablogėjimu [4].

Gilios supratentorinės intracerebrinės kraujosruvos (pvz., esančios gumbure, pamato branduoliuose, vidinėje kapsulėje, giliojoje baltojoje medžiagoje), kurios lokalizuojasi netoli smegenų skilvelių, dažnai į juos prasiveržia ir taip susidaro intraventrikulinės kraujosruvos (IVK). Toks ICK prasiveržimas pasireiškia net 45 % pacientų [5]. Anksčiau buvo manoma, kad tai galėtų lemti geresnes ligos išėjis dėl sumažėjusio ICK sukeliama masės efekto. Tačiau klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad, ICK prasiveržus į skilvelius, labai padidėja mirtingumas per 30 dienų. Be to, stebima tiesioginė koreliacija tarp prasiveržusio kraujo tūrio ir blogų ligos išėjį [6]. Pagrindiniai intraventrikulinės hemoragijos patofiziologiniai mechanizmai, lemiantys blogas ligos išėjis: 1) ūmi obstrukcinė hidrocefalija; 2) masės efektas; 3) kraujo irimo produktų toksikumas supančiai smegenų parenchimai; 4) lėtinės susisiekiančios hidrocefalijos išsivystymas (dėl arachnoidinių granuliacijų randėjimo, kurį sukelia toksiški kraujo irimo produktai) [7].

Per pastaruosius metus įdėta daug pastangų, siekiant pagerinti intracerebrinių ir intraventrikulinių kraujosruvų

---

### Adresas:

*Doc. dr. Giedrimantas Bernotas  
LSMUL Kauno klinikų Neurochirurgijos klinika  
Eivenių g. 2, LT-5009 Kaunas  
Tel. (8 37) 326 022, el. paštas giedrius.bernotas@lsmuni.lt*

gydymo išeitis, tačiau dar ir dabar nėra bendros nuomonės, kokią gydymą ir kada geriausiai pasirinkti. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti literatūros duomenis apie minimaliai invazines intracerebrinių ir intraventrikulinių kraujosruvų gydymo metodikas, taikant vietinę fibrinolizę.

## MINIMALIAI INVAZINĖ INTRACEREBRINĖS KRAUJOSRUVOS EVAKUACIJA

Vienas iš galimų ICK gydymo metodų – stereotaksinė hematomo aspiracija su vietine fibrinolize. Tai – minimaliai invazinis gydymo metodas, nuo seno taikomas įvairiose pasaulio šalyse. Maždaug prieš 30 metų jį pradėjo taikyti japonai, kurių atlikti tyrimai patvirtino šio metodo efektyvumą ir saugumą. Netrukus tyrimai buvo atlikti ir JAV, Kinijoje, Šveicarijoje bei kitose Europos šalyse. Nuo 1995 m. stereotaksinė hematomo aspiracija su vietine fibrinolize taikoma ir LSMUL Kauno klinikų Neurochirurgijos klinikoje, kur iki šių metų ši procedūra jau atlikta 104 pacientams.

Intracerebrinės kraujosruvos evakuacija gali lemti neurologinės būklės pagerėjimą ir pagerinti ligos išeitis dėl kelių priežasčių: 1) sumažinamas kraujosruvos sukeltas masės efektas, kuris gali lemti mirtinas komplikacijas (pvz., smegenų kamieno kompresiją); 2) sumažinamas intrakranijinis spaudimas, todėl gerėja smegenų perfuzija ir veninis dreناžas; 3) sumažinama aplink kraujosruvą esanti edema, todėl mažėja antrinio smegenų pažeidimo tikimybė; 4) pašalinami iš ekstravazavusio kraujo išsiskybę toksiški ir vazoaktyvūs junginiai, kurie taip pat gali sukelti antrinį smegenų pažeidimą [8].

Pagrindiniai stereotaksinės hematomo aspiracijos su vietine fibrinolize privalumai: 1) mažesnis normalaus smegenų audinio traumavimas; 2) trumpesnis operacijos laikas; 3) mažesnis netekto kraujo kiekis; 4) gali būti atliekama naudojant tik vietinę nejautrą [9].

### Trumpa istorinė apžvalga

Pirmosios stereotaksinės minimaliai invazinės intracerebrinių kraujosruvų operacijos buvo atliekamos dar prieš kompiuterinio tomografo išradimą. Kaniulė buvo vedama remiantis galvos rentgenograma, o kraujosruvos lokalizacija buvo nustatoma pagal klinikinį paciento ištyrimą ir kraujagyslių spaudimo reiškinius, matomus galvos smegenų angiografijoje [10]. Išradus KT aparatą, minimaliai invazinė technika smarkiai patobulėjo. Kadangi dauguma kraujosruvų būna vientisos ir standžios konsistencijos, krešulio dalys greitai užkimšdavo dreناžo sistemą. Dėl šios priežasties 1978 m. Backlund ir von Host hematomai šalinti sukūrė instrumentą, kuris veikė pagal Archimedo principą. Instrumentą sudaro spiralinis sraigtas, esantis kaniulės viduje, kurį sukant kraujosruva yra suardoma ir tuo pačiu metu pašalinama [11, 12]. Šis Backlund ir von Host sukurtas instrumentas vėliau buvo ne kartą tobulinamas, todėl atsirado daugybė jo modifikacijų.

Nepaisant visų pastangų tobulinti ICK dreناžo sistemą, buvo pastebėta, kad, naudojant stereotaksinę hematomo aspiraciją (t. y. kraujosruvą šalinant mechanškai), pašalinama tik apie 20–40 % jos tūrio [12]. Dėl šios priežasties 1982 m. Doi su kolegomis pirmasis kraujosruvai evakuoti panaudojo urokinazę, kuri buvo išskirta iš žmogaus šlapimo. Šis trombolitikas sukėlė farmakologinę krešulio lizę [13]. Netrukus Nizzuma ir Suzuki atliko tyrimą su 97 pacientais, kurių ICK evakuacijai buvo naudota urokinazė. Praėjus 6 mėn., stebėtos geros ligos išeitys [14]. Kitas šiuo metu naudojamas trombolitikas – audinių plazminogeno aktyvatorius. Vaistas pirmą kartą panaudotas 1991 m. evakuacijai subarachnoidinės kraujosruvos, susidariusios plyšus aneurizmai [15]. Po kelerių metų vietinei ICK fibrinolizei pirmą kartą panaudotas rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius. Tyrėjai nustatė, kad pamato branduolių kraujosruva buvo sėkmingai pašalinta 8 iš 10 atvejų [16].

### Indikacijos

Šiuo metu dar nėra bendros nuomonės, kuris iš ICK evakuacijos metodų yra pranašesnis – hematomo aspiracija su vietine fibrinolize ar atvira operacija. Didelė dalis autorių pabrėžia, kad pagrindinė šio minimaliai invazinio metodo indikacija turėtų būti gili ICK lokalizacija (pvz.: smegenų kamienas, pamato branduoliai, gumburas, vidinė kapsulė) [17]. Tokią indikaciją pagrindžia keli faktai: šalinant giliausias ICK, dėl atviro chirurginio gydymo gali būti daug neigiamų padarinių, kadangi turi būti atlikta plati kortikotomija per nepažeistą smegenų sritį ir plati smegenų retrakcija [17]; be to, didelio perspektyvinio klinikinio tyrimo, į kurį buvo įtraukti 1 033 pacientai, rezultatai parodė, kad atviras chirurginis gydymas, lyginant su konservatyviu, gali pagerinti ligos išeitis tik esant paviršinei (< 1 cm) kraujosruvos lokalizacijai [18].

Gydymo metodo pasirinkimas turėtų priklausyti ne tik nuo kraujosruvos lokalizacijos, bet ir nuo jos tūrio. Pagal prieš keletą metų paskelbtus metaanalizės duomenis, minimaliai invazinę chirurgiją geriausia taikyti, kai ICK tūris yra tarp 25 ir 40 ml. Tokiu atveju stebimas didžiausias šio gydymo metodo efektyvumas [19]. Tuo tarpu didesnę kraujosruvą dažniausiai siūloma šalinti atviroju būdu, o mažesnes dažnai galima palikti ir konservatyviam gydymui.

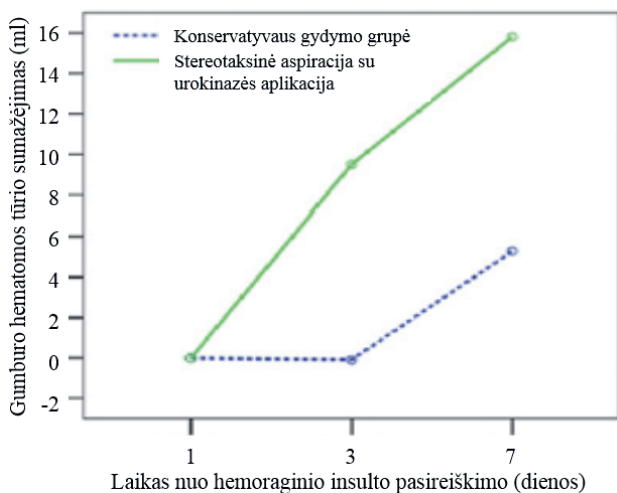
### Metodo efektyvumas

Stereotaksinės aspiracijos su vietine fibrinolize efektyvumas, gydant giliausias ICK, buvo įrodytas ne viename klinikiname tyrime. Vieno iš jų tikslas buvo palyginti vidutinio dydžio (10–30 ml) gumburo hematomo konservatyvų ir minimaliai invazinę (stereotaksinę aspiraciją su urokinazės aplikacija) gydymą. Tyrėjai nustatė, kad, taikant minimaliai invazinį gydymą, statistiškai reikšmingai sumažėjo mirtingumas, stebima geresnė tiriamųjų funkcinė būklė ir didesnis hematomo tūrio sumažėjimas (1 lentelė) [20]. Grafike pavaizduotas vidutinis hematomo tūrio kitimas absoliučiais skaičiais (1 pav.) [20].

1 lentelė. Mirčių, geros funkcinės būklės ir intracerebrinės kraujosruvos tūrio mažėjimo palyginimas konservatyvaus gydymo ir stereotaksinės aspiracijos su urokinazės aplikacija grupėse (pagal [20])

	Konservatyvaus gydymo grupė (n = 60)	Stereotaksinės aspiracijos su urokinazės aplikacija grupė (n = 45)	p reikšmė
Mirčių dažnis po 30 dienų	17 (28,3 %)	5 (11,1 %)	0,032
Mirčių dažnis po 90 dienų	20 (33,3 %)	7 (15,6 %)	0,039
Gera funkcinė būklė po 90 dienų (GOS > 3)	18 (30 %)	23 (51,1 %)	0,028
Kraujosruvos tūrio sumažėjimas po 7 dienų nuo hemoraginio insulto	26,58 %	63,26 %	< 0,001

GOS – Glasgow išiečių skalė (Glasgow outcome scale)

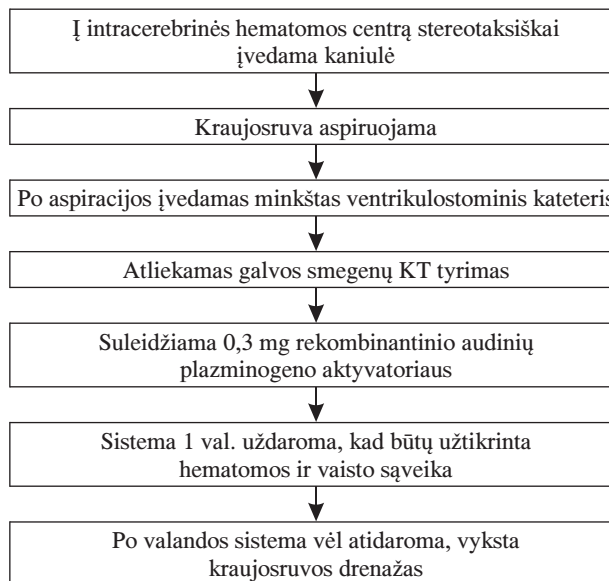


1 pav. Gumburo kraujosruvos tūrio mažėjimas, taikant konservatyvų gydymą ir stereotaksinę aspiraciją su urokinazės aplikacija (pagal [20])

## Gydymo protokolas

Intracerebrinės kraujosruvos stereotaksinės aspiracijos su vietine fibrinolize gydymo protokolas pateiktas schemoje (2 pav.) [21, 22]. Intracerebrinė kraujosruva aktyviai aspiruojama, kol chirurgas pajaučia pasipriešinimą. Neturėtų būti šalinama daugiau nei 50 % pradinio hematomos tūrio, kadangi didėja pakartotinio kraujavimo rizika. Tai yra vienintelė aktyvi aspiracija visame gydyme. Galvos smegenų KT tyrimas atliekamas iš karto įvedus ventrikulostominį kateterį (įsitikinti, ar tinkama kateterio lokalizacija), vėliau – kas 24 ar 48 val. arba esant klinikinių indikacijų (įsitikinti, ar nėra pakartotinio kraujavimo). Į ICK ertmę rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius leidžiamas kas 8 val. Daugiausia galima skirti 9 dozes [21]. Kai kurie autoriai po fibrinolitiko suleidimo kraujosruvą siūlo palikti ne pasyviai drenažui, bet aktyviai ją aspiruoti. Tačiau manoma, kad toks veiksmas gali didinti pakartotinio kraujavimo riziką [22].

Optimali ir saugiausia rekombinantinio audinių plazminogeno aktyvatoriaus dozė dar nėra iki galo nustatyta. Vieno tyrimo duomenimis, naudojant 0,3 mg šio trombolitiko, kraujosruva sumažėja 19 % per dieną, tuo tarpu naudojant 1 mg – 21 % per dieną [23]. Jeigu, suleidus trombolitiką ir vienai valandai uždarius sistemą, stebimas intrakra-



2 pav. Intracerebrinės kraujosruvos gydymo protokolas (pagal [21, 22])

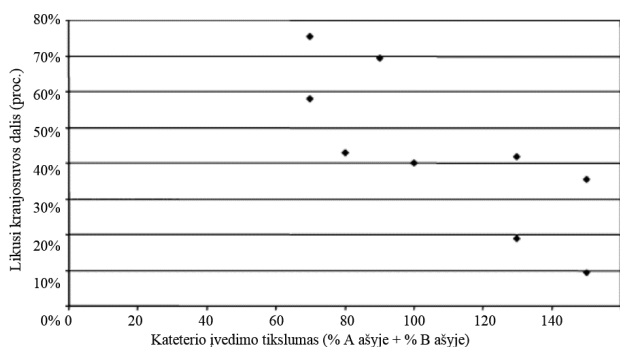
nijinio slėgio padidėjimas daugiau nei 20 mmHg, kuris tęsiasi daugiau nei 10 min, sistemą reikia nedelsiant atidaryti [24]. Vietoje audinių plazminogeno aktyvatoriaus gali būti taikoma ir urokinazė. Skirtingų trombolitikų charakteristika pateikta lentelėje (2 lentelė) [25].

Gydymas sėkmingai baigiamas, kai hematoma sumažėja 80 % nuo pradinio tūrio arba jos tūris sumažėja iki 15 ml ir daugiau. Tuo tarpu gydymas nesėkmingai baigiamas, kai atsiranda nauja kraujosruva arba esama padidėja 5 ml ar daugiau. Baigus fibrinolizę, kateteris gali būti paliekamas dar kelioms dienoms kraujo likučių ir smegenų skysčio drenažui [26].

Gydymo sėkmė labai priklauso nuo to, ar teisingai įvestas kateteris. Stebima stipri koreliacija tarp tinkamos kateterio pozicijos ir likutinio kraujosruvos tūrio (Spirmeno koreliacijos koeficientas – -0,651) [23]. Tinkamo kateterio įvedimo kriterijai: 1) turi eiti per ICK centrą; 2) turi atitikti išilginę ICK ašį; 3) turi apimti mažiausiai 2/3 išilginės ICK ašies. Diagramoje matyti, kad, esant tinkamai įvestam kateteriui, stebimas daug didesnis kraujosruvos pašalinimas (kateterio įvedimo tikslumas vertintas procentais pagal stebimus vaizdus KT nuotraukose) (3 pav.) [21]. Kateteris turi būti vedamas giliai į hematomos centrą dar ir

2 lentelė. Skirtingų trombolitikų charakteristika (pagal [25])

Trombolitikas	Kilmė	Veikimo mechanizmas	Kita informacija
Streptokinazė	Beta hemolizinių streptokokų kultūra	Jungiasi prie plazminogeno; plazminogenas paverčiamas plazminu, vyksta krešulio lizė.	Dažnai stebimas nepageidaujamas poveikis (bėrimai, karščiavimas, anafilaksinis šokas).
Urokinazė	Vaisiaus inkstų audinio kultūra arba šlapimas	Aktyvuoja plazminogeną, kuris, virtęs plazminu, ardo krešulį.	1999 m. JAV uždraudė urokinazės panaudojimą neurologiniams sutrikimams dėl galimos infekcijos preparatuose.
Rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius	Žmogaus audinių plazminogeno aktyvatoriaus genas įterpiamas į žiurkėno kiaušidę	Jungiasi su fibrinu, esančiu krešulyje. Aktyvuoja su fibrinu susijungusį plazminogeną. Susidaro plazminas, kuris ardo krešulį.	Didesnis efektyvumas, tirpdant senesnius krešulius.



3 pav. Likusi kraujosruvos dalis pagal kateterio įvedimo tikslumą (pagal [21])

dėl to, kad nebūtų pažeista plyšusi kraujagyslė, kuri dažniausiai būna kraujosruvos paviršiuje [12].

Optimalus laikas, kada reikia atlikti šią procedūrą, vis dar išlieka diskusijų objektu. Vieningai sutariama, kad intervenciją būtina atlikti kuo skubiau nuo hemoraginio insulto pasireiškimo pradžios. Taip bent iš dalies pašalinamas neurotoksinis kraujo irimo produktų poveikis. Antra vertus, pernelyg ankstyva ICK aspiracija gali būti pavojinga dėl didelės pakartotinio kraujavimo rizikos [27]. Hematomos didėjimas ir pakartotinis kraujavimas dažniausiai pasireiškia praėjus 4 val. po hemoraginio insulto pasireiškimo pradžios [28]. Dėl šių priežasčių stereotaksinę kraujosruvos aspiraciją siūloma atlikti praėjus mažiausiai 6 val., bet ne daugiau nei 72 val. nuo simptomų pasireiškimo pradžios [19].

### Komplikacijos

Šiuo metu vyrauja nuomonė, kad stereotaksinė hematomo aspiracija su vietine fibrinolize gali lemti didesnę komplikacijų dažnį. Manoma, kad vietiskai naudojami trombolitikai gali didinti pakartotinio kraujavimo riziką, o kateterio buvimas gali lemti didesnę infekcijos dažnį. Pastaraisiais metais atlikti klinikiniai tyrimai šią nuomonę paneigė. Viename iš tyrimų matyti, kad pakartotinių kraujavimų dažnis po stereotaksinės hematomo aspiracijos su urokinazės panaudojimu, lyginant su atvira operacija, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai 9,4 % ir 17,2 %;  $p = 0,199$ ) [19]. Lyginant šį minimaliai invazinį gydymo metodą su konservatyviu, nustatyta, kad nei pa-

kartotinių kraujavimų, nei infekcijų dažnis nesiskiria [20]. Pagrindiniai pakartotinio kraujavimo rizikos veiksniai, kurių išvengus kraujavimo tikimybė dar labiau sumažėja: 1) per daug didelė hematomo aspiracija; 2) kraujosruvos šalinimas anksčiau nei 6 val. po hemoraginio insulto pasireiškimo pradžios; 3) hipertenzija [29]. Taigi, galima manyti, kad šis intracerebrinės kraujosruvos gydymo metodas yra saugus.

## MINIMALIAI INVAZINĖ INTRAVENTRIKULINĖS KRAUJOSRUVOS EVAKUACIJA

Pagrindiniai minimaliai invaziniai intraventrikulinės kraujosruvos gydymo metodai yra ekstraventrikulinis drenažas (EVD) su ar be intraventrikulinės fibrinolizės (IVF).

### Ekstraventrikulinis drenažas

Pagrindinis ekstraventrikulinio drenažo privalumas – greitas ir efektyvus intrakranijinio slėgio sumažinimas [30]. Antra vertus, kraujosruvos pasišalinimas iš skilvelių vyksta lėtai, o kai kurių autorių duomenimis, EVD šį procesą gali net sulėtinti, nes drenuojant hematoma, kartu pašalinamas audinių plazminogeno aktyvatorius, išsiskiriantis iš kraujosruvos į smegenų skystį [31]. Dėl lėtesnio kraujosruvos pasišalinimo smegenis ilgiau veikia IVK masės efektas ir neurotoksinis kraujo irimo produktų poveikis [32]. Dėl šių priežasčių EVD dažnai nepagerina neurologinės paciento būklės [33]. Prieš daugiau nei dešimtmetį atliktoje sisteminėje apžvalgoje matyti, kad EVD nepagerina ligos išiečių (blogų išiečių dažnis konservatyvaus gydymo grupėje buvo 90 %, taikant EVD – 89 %) [34]. Yra ir kitų šio metodo taikymo trūkumų – ilgainiui drenažo sistema užsikemša, dėl to būtina dažnai keisti kateterį, o tai gali lemti didesnę kraujavimo ir infekcijų dažnį [35].

### Intraventrikulinė fibrinolizė

Atliekant IVF, į skilvelius įvedamas kateteris, kuris palaido stabilų intrakranijinį spaudimą. Pro kateterį suleidžiama nedidelė dozė trombolitiko, taip skatinama greitesnė krešulio lizė. Metodikos privalumai: greičiau pašalinamas kraujas iš skilvelių, todėl gerėja smegenų skysčio cirkuliacija.

3 lentelė. Komplikacijų dažnis ir krešulio pašalinimo greitis intraventrikulinės fibrinolizės ir placebo grupėje (pagal [39])

	Placebo grupė (n = 22)	Intraventrikulinės fibrinolizės grupė (n = 26)	p reikšmė
Mirčių dažnis po 30 dienų	23 %	19 %	1
Ventrikulito dažnis	9 %	8 %	1
Simptominis kraujavimas	5 %	23 %	0,106
Krešulio pašalinimo greitis per dieną	8 %	18 %	< 0,001

cija ir intrakranijinio slėgio kontrolė [36]. Kadangi pašalinami toksiški kraujo produktai, manoma, kad IVF galėtų sumažinti susisiekiančios hidrocefalijos išsivystymo dažnį [37].

### Indikacijos

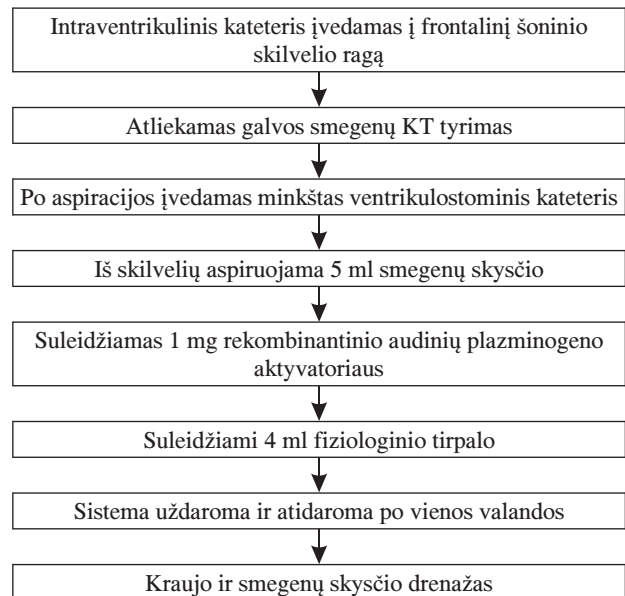
Įvertinus įvairių klinikinių tyrimų rezultatus, nustatytos tokios IVF indikacijos: 1) IVK atsiradusi dėl spontaninės supratentorinės ICK arba aneurizmos plyšimo; 2) obstrukcinės hidrocefalijos išsivystymas, dėl kurios būtinas EVD; 3) kraujo buvimas III ir IV skilveliuose; 4) Graeb įvertis > 6 (iš 12). Norint skirti šį gydymą, turėtų būti visos 4 išvardintos indikacijos [38].

### Metodo efektyvumas

Prieš kelerius metus paskelbti vieno didžiausių ir daugiausia duomenų apie IVF panaudojimą suteikiančio klinikinio tyrimo duomenys. Tai multicentrinis, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, perspektyvinis, antros fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti IVF efektyvumą ir galimų komplikacijų dažnį. Tiriamųjų grupei (n = 26) kas 12 val. buvo leidžiami 3 mg rekombinantinio audinių plazminogeno aktyvatoriaus, o kontrolinei (n = 22) – placebo. Nustatyta, kad IVF yra saugi procedūra, padedanti greičiau pašalinti kraujosruvą (3 lentelė) [39]. Kadangi stebimas didesnis simptominių kraujavimų dažnis (nors ir statistiškai nereikšmingas), IVF turi būti atliekama laikantis visų atsargumo priemonių. Viena iš tokių priemonių – vienkartinę rekombinantinio audinių plazminogeno aktyvatoriaus dozę sumažinti iki 1 mg [39]. Šiuo metu vykdomas trečios fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas – išsiaiškinti ilgalaikes IVF funkcines išėtis.

### Gydymo protokolas

Schemeje pavaizduotas IVF algoritmas (4 pav.) [38, 40]. Literatūros duomenimis, į skilvelius trombolitikas gali būti leidžiamas tik įvykdžius tam tikras sąlygas: 1) turi praėti 6 val. po EVD įvedimo; 2) tinkama kateterio lokalizacija ir krešulio stabilumas yra patvirtintas galvos KT tyrimu; 3) praėjo mažiausiai 6 val. nuo aneurizmos okliuzijos (jei tokia buvo atliekama) [38]. Galvos smegenų KT tyrimas turi būti atliekamas iškart po intraventrikulinio kateterio įvedimo, vėliau kas 24 val. arba esant pakartotinio kraujavimo požymiams [38]. Įvairiuose gydymo protokoluose naudojamos labai skirtingos trombolitikų dozės. Kol kas atliktas vienintelis perspektyvinis tyrimas, kuriame buvo analizuojamas skirtingų rekombinantinio audinių plazmi-



4 pav. Intraventrikulinės kraujosruvos gydymo protokolas (pagal [38, 40])

nogeno aktyvatoriaus dozių efektyvumas. Nustatyta, kad geriausia skirti 3 mg per dieną, dozę išdalinant per tris kartus [41]. Rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius skiriamas kas 8 val. Po paskutinės dozės sistema vienai valandai uždaroma, tada atidaroma 24 val. galutiniam kraujosruvos, trombolitiko ir laisvo plazmino drenažui. Jei, bet kuriuo metu uždarius drenažo sistemą, intrakranijinis spaudimas pakyla daugiau nei 20 mmHg, sistemą būtina nedelsiant atidaryti [40].

Gydymas sėkmingai baigiamas, kai: 1) kraujas pašalinamas iš III ir IV skilvelių; 2) nebėra IVH sukulto masės efekto; 3) pašalinama 80 % pradinio hematomos tūrio. Gydymas nesėkmingai baigiamas, kai: 1) hematoma nėra pašalinama, tačiau suleidžiama 12 trombolitiko dozių; 2) pasireiškia simptominis kraujavimas, infekcija ar mirtis [39, 40].

Hinson su kolegomis nustatė, kad, kai labai didelė IVH (> 40 ml) su ryškiu masės efektu, naudojant du intraventrikulinius kateterius galima greičiau pašalinti krešulį [42]. Tuo tarpu Staykov su kolegomis nerado jokio skirtumo tarp krešulio pašalinimo greičio ir funkcinių išeičių, naudojant vieną ir du kateterius. Be to, jie nustatė, kad, naudojant du kateterius, būna didesnis ventrikulito dažnis [43]. Pagrindinis šių tyrimų skirtumas – vidutinis IVH tūris Hinson tyrime buvo 78,8 ml, o Staykov – 33,2 ml. Dėl šios priežasties galima manyti, kad dviejų kateterių naudojimas pagrįstas esant didelėms IVH.

## IŠVADOS

Minimaliai invazinis intracerebrinių ir intraventriculinių kraujosruvų gydymas jau nuo seno taikomas įvairiose pasaulio šalyse. Abu gydymo metodai turi daug privalumų. Svarbiausia, kad kraujosruva pašalinama greičiau, o norint tai pasiekti nereikia atlikti didelės apimties, traumuojančių neurochirurginių operacijų. Atlikti klinikiniai tyrimai įrodė, kad minimaliai invazinis kraujosruvų gydymas yra visiškai saugi procedūra. Žinoma, reikia laikytis visų reikiamų atsargumo priemonių (netaikyti pernelyg didelės aspiracijos, reguliariai atlikti galvos smegenų KT tyrimus, nepradėti gydymo per anksti ir pan.). Antra vertus, yra nemažai klausimų, į kuriuose atsakymų dar neturime. Turėtų būti atlikti detalesni tyrimai, skirti išsiaiškinti optimalią trombolitiko dozę, tikslias gydymo indikacijas, laiką, kada būtina pradėti gydymą, ir kriterijus jam užbaigti.

Gauta:  
2014 02 28

Priimta spaudai:  
2014 03 18

## Literatūra

1. Quereshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450-60.
2. Brouwers HB, Goldstein JN. Therapeutic strategies in acute intracerebral hemorrhage. *Neurotherapeutics* 2012; 9(1): 87-98.
3. Willie JT, Gross RE. Beyond therapeutic nihilism? The neurosurgical treatment of intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg* 2013; 80(5): e135-7.
4. Sun W, Pan W, Kranz PG, Hailey CE, Sun W, et al. Predictors of late neurological deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013; 19(3): 299-305.
5. Halleivi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, et al. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology* 2008; 70: 848-52.
6. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27(3): 617-21.
7. Naff NJ. Intraventricular hemorrhage in adults. *Curr Treat Options Neurol* 1999; 1(3): 173-8.
8. Dey M, Stadnik A, Awad IA. Thrombolytic evacuation of intracerebral and intraventricular hemorrhage. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14(6): 754-60.
9. Rincon F, Mayer SA. Intracerebral hemorrhage: getting ready for effective treatments. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(1): 59-64.
10. Benes V, Vladyka V, Zvěřina E. Sterotaxic evacuation of typical brain haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1965; 13(3): 419-26.
11. Backlund EO, von Holst H. Controlled subtotal evacuation of intracerebral haematomas by stereotactic technique. *Surg Neurol* 1978; 9(2): 99-101.
12. Samadani U, Rohde V. A review of stereotaxy and lysis for intracranial hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2009; 32(1): 15-21.
13. Doi E, Moriwaki H, Komai N, Iwamoto M. Stereotactic evacuation of intracerebral hematomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1982; 22(6): 461-7.
14. Niizuma H, Otsuki T, Johkura H, Nakazato N, Suzuki J. CT-guided stereotactic aspiration of intracerebral hematoma - result of a hematoma lysis method using urokinase. *Appl Neurophysiol* 1985; 48(1-6): 427-30.
15. Findlay JM, Weir BK, Stollery DE. Lysis of intraventricular hematoma with tissue plasminogen activator. Case report. *J Neurosurg* 1991; 74(5): 803-7.
16. Lippitz BE, Mayfrank L, Spetzger U, Warnke JP, Bertalanffy H, Gilsbach JM. Lysis of basal ganglia haematoma with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) after stereotactic aspiration: initial results. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 127(3-4): 157-60.
17. Abdu E, Hanley DF, Newell DW. Minimally invasive treatment for intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2012; 32(4): E3.
18. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9457): 387-97.
19. Zhou X, Chen J, Li Q, Ren G, Yao G, Liu M, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43(11): 2923-30.
20. Chen M, Wang Q, Zhu W, Yin Q, Ma M, Fan X, et al. Stereotactic aspiration plus subsequent thrombolysis for moderate thalamic hemorrhage. *World Neurosurg* 2012; 77(1): 122-9.
21. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 105: 147-5.
22. Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 2003; 34(4): 968-74.
23. DF Hanley. Minimally Invasive Surgery plus rt-PA for ICH Evacuation (MISTIE) Phase II results: safety, efficacy and surgical performance. Paper presented at: International Stroke Conference; 2012 Feb; USA, New Orleans.
24. Carhuapoma JR, Barrett RJ, Keyl PM, Hanley DF, Johnson RR. Stereotactic aspiration-thrombolysis of intracerebral hemorrhage and its impact on perihematoma brain edema. *Neurocrit Care* 2008; 8(3): 322-9.
25. Harvey AR, Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Lippincott's illustrated reviews: pharmacology. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
26. Vespa P, McArthur D, Miller C, O'Phelan K, Frazee J, Kidwell C, et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduction of hemorrhage volume and neurological improvement. *Neurocrit Care* 2005; 2(3): 274-81.
27. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-29.

28. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1160–6.
29. Salem F. Safety and efficacy of CT-guided stereotactic aspiration in treatment of thalamic and intraventricular hemorrhage. *Med J Cairo Univ* 2012; 80(2): 43–7.
30. Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ, Williams MA, Bullock R, Marmarou A. Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(4): 403–10.
31. Dey M, Jaffe J, Stadnik A, Awad IA. External ventricular drainage for intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(1): 24–33.
32. Lee KR, Kawau N, Kim S, Sagher O, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg* 1997; 86: 272–328.
33. Adams RE, Diringer MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 1998; 50: 519–23.
34. Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2000; 247(2): 117–21.
35. Carhuapoma JR. Thrombolytic therapy after intraventricular hemorrhage: do we know enough? *J Neurol Sci* 2002; 202(1–2): 1–3.
36. Rohde V, Schaller C, Hassler WE. Intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for lysis of intraventricular hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 447–51.
37. Hanley DF. Intraventricular hemorrhage and ICH outcomes: severity factor and treatment target. *Stroke* 2009; 40: 1533–8.
38. Gaberel T, Magheru C, Emery E. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2012; 35(4): 485–94; discussion 494–5.
39. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke* 2011; 42(11): 3009–16.
40. Ziai WC, Tuhim S, Lane K, McBee N, Lees K, Dawson J, et al. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III). *Int J Stroke* 2013 Aug 28.
41. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 105: 217–20.
42. Hinson HE, Melnychuk E, Muschelli J, Hanley DF, Awad IA, Ziai WC. Drainage efficiency with dual versus single catheters in severe intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care* 2012; 16(3): 399–405.
43. Staykov D, Huttner HB, Lunkenheimer J, Volbers B, Struffert T, Doerfler A, et al. Single versus bilateral external ventricular drainage for intraventricular fibrinolysis in severe ventricular haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(1): 105–8.

K. Simaitis, G. Bernotas

### MINIMALLY INVASIVE TREATMENT FOR INTRACEREBRAL AND INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE WITH A USE OF LOCAL FIBRINOLYSIS

#### Summary

Intracerebral hemorrhage causes the worst outcomes of all cerebrovascular accidents. Mortality is about 50% by the first month and after one year 75% of patients are dead or in a very poor condition. Deep intracerebral hemorrhages, which are localized near brain ventricles, often extends into them. The formation of intraventricular hemorrhage has been consistently demonstrated as an independent predictor of poor outcome. A lot of effort was made to find the best treatment for these hemorrhages. One of the possible ways to evacuate intracerebral hemorrhage is stereotactic aspiration with local fibrinolysis. It was firstly used 30 years ago in Japan. In the hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics Neurosurgery department minimally invasive treatment of intracerebral hemorrhages was firstly used in 1995 and since then 104 patients had been treated by this method. Intraventricular hemorrhages also can be treated by minimally invasive method of intraventricular fibrinolysis. It is well known, that both minimally invasive treatments of intracerebral and intraventricular hemorrhages are effective and safe procedures.

The aim of this article is to review literature about minimally invasive treatment of intracerebral and intraventricular hemorrhages with a use of local fibrinolysis.

**Keywords:** intracerebral hemorrhage, intraventricular hemorrhage, local fibrinolysis, minimally invasive treatment.