Cerebralni vazospazam nakon aneurizmalne subarahnoidalne hemoragije, mogućnosti i ishod lečenja

Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, management and treatment outcome

Vojin Kovačević¹, Miodrag Peulić¹, Radivoje Nikolić¹, Milan Mijailović², Snežana Lukić², Marina Miletic-Kovačević³, Ilija Jeftić⁴

Vojin Kovacevic¹, Miodrag Peulic¹, Radivoje Nikolic¹, Milan Mijailovic², Snežana Lukic², Marina Miletic-Kovacevic³, Ilija Jeftic⁴

1. Centar za neurohirurgiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac

2. Centar za interventnu neuroradiologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac

3. Katedra za histologiju i citologiju sa embriologijom, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

4. Katedra za patološku fiziologiju, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

1. Center for Neurosurgery, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

2. Department of Interventional Neuroradiology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

3. Department of Cytology and Histology with Embryology, Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

4. Department of Pathophysiology, Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 30.09.2012.

PRIHVAĆEN 22.02.2013.

RECEIVED 30.09.2012.

ACCEPTED 22.02.2013.

APSTRAKT

Vazospazam je najčešća i najznačajnija komplikacija aneurizmalne subarahnoidalne hemoragije i definiše se kao redukcija dijametra arterijskih moždanih krvnih sudova, a udružen je sa mikrocirkulatornim poremećajima i strukturnim anomalijama zidova krvnih sudova. Manifestuje se naknadnim pogoršanjem kliničkog statusa, u vidu pogoršanja stanja svesti, intenziviranja glavobolje i pojave neuroloških ispada. I pored nejasne patogeneze, poznato je da određeni faktori doprinose nastanku vazospazma, a kao dominantan je količina i lokalizacija krvi u subarahnoidalnom prostoru. Oko 50% bolesnika sa angiografskim vazospazmom razvije moždanu ishemiju. Opšte prihvaćeni terapijski protokol podrazumeva preventivnu primenu kalcijumskih inhibitora, hipertenzije, hemodilucije i hipervolemije, ali i perkutanu angioplastiku udruženu sa lokalnom primenom vazodilatatora. Značajan broj pacijenata nakon ataka subarahnoidalne hemoragije koji nemaju motorni deficit, ispoljavaju psihološki deficit u formi asteno-emocionalnog sindroma. I pored stalnog traganja za boljim načinima dijagnostike i upotrebe novih medikamenata, vazospazam je i dalje veliki problem u smislu lečenja i krajnjeg kliničkog ishoda u pacijenata koji su doživeli atak spontane aneurizmalne subarahnoidalne hemoragije.

Ključne reči: vazospazam, intrakranijalni; subarahnoidalna hemoragija; moždana ishemija.

ABSTRACT

Vasospasm is most common and most important complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and it is defined as a reduction in arterial diameter of cerebral blood vessels with microcirculatory disorders and structural abnormalities of blood vessels wall. It manifests itself by a subsequent worsening of clinical status, in terms of deterioration of consciousness, intensifying headache and neurological disorders. Despite the unclear pathogenesis, it is known that certain factors contribute to the occurrence of vasospasm, as a dominant amount and localization of blood in the subarachnoid space. About 50% of patients with angiographic vasospasm develop cerebral ischemia. The generally accepted therapeutic protocol includes the preventive use of a calcium inhibitor, hypertension, hemodilution, and hypervolemia, and percutaneous angioplasty coupled with local application of vasodilators. A significant number of patients after subarachnoid hemorrhage attack with no motor deficit manifested in the form of psychological deficit, asthenia-emotional syndrome. Despite the constant search for better methods of diagnosis, evaluation and treatment of cerebral vasospasm, it remains a major problem of treatment and final clinical status of patients who suffered an attack of spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Keywords: vasospasm, intracranial; subarachnoid hemorrhage; brain ischemia.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Vojin Kovačević, Sušička 1, 34000 Kragujevac, Tel: 0642009144, E-mail: vojinkg@gmail.com

Vojin Kovacevic, MD, Susicka 1, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +381642009144, E-mail: vojinkg@gmail.com

UVOD

Vazospazam indukovani aneurizmalnom subarahnoidalnom hemoragijom se definiše kao redukcija u dijame-tru arterijskih moždanih krvnih sudova, koja je udružena sa mikrocirkulatornim poremećajima, kao i strukturnim anomalijama zidova krvnih sudova. Vazospazam je pove-zan sa prisustvom krvi u subarahnoidalnom prostoru, ali patofiziologija njegovog nastanka još nije u potpunosti razjašnjena. Počinje kao prolongirana kontrakcija glatke muskulature krvnih sudova sa modifikacijom zida istih, uključujući hiperplaziju intime, subendotelijalnu fibrozu, proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i stvaranje kolagenih depozita. Najčešće se javlja u simptomatskom obliku kod mladih osoba, aktivnih pušača, kao i osoba koji boluju od dijabetesa i hipertenzije. Takođe je njegova pojava znatno češća u slučajevima masivne subarahnoidalne hemoragije sa inicijalno lošim kliničkim statusom.

Vazospazam je najčešća komplikacija subarahnoidalne hemoragije i najčešći uzrok odloženog morbiditeta i mor-taliteta. Najčešće se javlja između 4. i 14. dana od ataka sub-arahnoidalne hemoragije sa pikom javljanja oko 7. dana. Prema različitim autorima njegova pojava varira od 40% do 70%, a simptomatske je prirode u 17% do 40% slučajeva. Iako je vazospazam nekad asimptomatski, ipak može biti uzrok ishemijskih lezija mozga. Zahvaljujući razvoju mini-malno invazivnih dijagnostičkih metoda (transkranijalni Dopler, PET scan, difuziono-perfuzioni MRI), pacijenti sa subarahnoidalnom hemoragijom u razvijenim zemljama se rutinski ispituju radi potvrde, odnosno isključivanja vazos-pazma. Terapijski protokol podrazumeva preventivnu pri-menu kalcijumskih inhibitora, kao i primenu hipertenzije i hipervolemije. Perkutana angioplastika udružena sa lokal-nom primenom vazodilatatorne injekcije je još jedan terapijski metod, ali nije u potpunosti bezbedna.

Dok je opšte prihvaćeno da je značajan spazam udružen sa ozbiljnim neurološkim deficitom i da je potrebno primeniti terapijske mere, još uvek nije dovoljno razjašnjeno kako treba tretirati asimptomatski vazospazam ili onaj koji je udružen sa manje upadljivim promenama stanja svesti pacijenta (konfuzija, dezorijentacija, itd.).

Dugoročne posledice vazospazma takođe još uvek nisu dovoljno proučene i smatra se da su potcenjene u ovom trenutku. U prilog tome govore i mnoge studije, koje naglašavaju da i klinički neispoljen vazospazam može prouzrokovati difuzne cerebralne ishemijske promene i smanjenje broja neurona.

DEFINICIJA VAZOSPAZMA

U velikog broja bolesnika koji prežive prvih nekoliko dana nakon ataka krvarenja, dolazi do naknadnog pogoršanja kliničkog statusa, pre svega u vidu pogoršanja stanja svesti, intenziviranja glavobolja, temperature i po-jave neuroloških ispada. U nesvesnih pacijenata, elevacija S-100 proteina je rani i senzitivni znak.¹ Nakon isključenja drugih mogućih uzroka kao što su hidrocefalus, elektrolitni disbalans, ponovno krvarenje i slično, zaključujemo da je uzrok kliničkog pogoršanja moždana ishemija, a posledica je vazospazma.

Cerebralni vazospazam se definiše kao redukcija kalibra bazalnih arterija mozga, viđen na angiogramu ili putem metode transkranijalnog Doplera, a kojeg ranije nije bilo. Nastaje najčešće nakon aneurizmalnog krvarenja i njegova pojava usko korelira sa količinom krvi u subarahnoidalnom prostoru. Po pravilu se javlja nekoliko dana nakon krvarenja i traje do tri nedelje.

Razlikuje se asimptomatski (radiografski) i simptomatski vazospazam. Asimptomatski se odnosi na arterijsko suženje koje je verifikovano radiodijagnostičkim meto-dama, pre svega angiografijom i transkranijalnim Dople-rom, a ne podrazumeva i pojavu neurološkog deficita. Pod simptomatskim vazospazmom podrazumevamo vazos-pazam koji je izazvao znake moždane ishemije ili moždani infarkt. Neurološko pogoršanje nastaje obično nakon tri dana od krvarenja, zbog čega se naziva "odloženi ishemijski neurološki deficit – DIND (Delayed Ischemic Neurological Deficit)". Svoju najveću učestalost dostiže od 8. do 10. dana od krvarenja i u odnosu na radiografski spazam, kasni za jedan do tri dana. Od posledica vazospazma, jedna trećina bolesnika umre, jedna trećina ima trajan neurološki deficit, a kod jedne trećine nastupi potpuni oporavak.² Analizom 3251 bolesnika, obrađenih u jednoj studiji o tajmingu op-erativnog lečenja aneurizmi, vazospazam je identifikovan kao uzrok smrti u 7,2% bolesnika a trajne posledice je izaz-vao u oko 6,3%, dok je ruptura aneurizme bila uzrok smrti u 6,7% a uzrok trajnih neuroloških posledica u 0,8%.³

Vazospazam predstavlja najčešću i najznačajniju neurološku komplikaciju, nakon spontane subarahnoi-dalne hemoragije (slika 1). Nije dokazano da incidenca vazospazma statistički značajno varira sa godinama starosti bolesnika, sem kod dece, gde se ređe javlja. Takođe nije do-kazano da na razvoj vazospazma utiče dijabetes mellitus, arterijska hipertenzija, ateroskleroza, kao i lokalizacija i veličina aneurizme. Vazospazam se najčešće i najintenzivni-je javlja blizu krvareće aneurizme, pre svega zbog najveće

količine krvi u blizini. Kod bolesnika sa subarahnoidalnom hemoragijom neaneurizmalne etiologije, pojava vazospazma je mnogo ređa.

Slika 1. Strelicama obeležen angiografski verifikovan vazospazam u regiji prednje i srednje moždane arterije, nakon ruptуре aneurizme na prednjoj komunikantnoj arteriji (angiografski snimak pacijenta lečenog u KC Kragujevac)

Oko 50% bolesnika sa angiografski dokazanim vazospazmom, razvije moždanu ishemiju (slika 2). Da li će doći do razvoja ishemije odlučuju i sledeći faktori: smanjenje lumena krvnog suda za najmanje 50%, vrednosti krvnog pritiska, intrakranijalnog pritiska i viskoznosti krvi. Takođe aterosklerotične promene kao i koncentracija kiseonika, ugljen-dioksida i hemoglobina u krvi, značajno utiču na pojavu vazospazma. Od značaja su i dužina stenoze, koju stvara vazospazam i kvalitet anastomoza na bazi i u Willisovom šestouglu. Kao posledica moždane ishemije dolazi i do razvoja moždanog otoka koji dodatno doprinosi nastanku lošeg ishoda lečenja.

Slika 2. CT snimci bolesnice lečene u KC Kragujevac koja je doživela atak spontane subarahnoidalne hemoragije zbog ruptуре aneurizme na levoj srednjo moždanoj arteriji (aneurizma je rešena endovaskularnom embolizacijom u odloženom terminu)

(a) CT snimak pri prijemu (4. dan od atake) ukazuje na subarahnoidalnu hemoragiju u regiji fissure Sylvi, CT snimak na dan kliničkog pogoršanja (9. dan od atake) ne ukazuje na ishemijske lezije (b), ali tri dana kasnije se javlja hipodenzna lezija koja odgovara moždanoj ishemiji i koja je rezultovala afazijom (c).

PATOFIZIOLOGIJA VAZOSPAZMA

Moždane arterije imaju, u poređenju sa drugim krvnim sudovima, tanji zid. Endotelijalna površina tunike intime je glatka a unutrašnja elastična lamina je ravna, glatke mišićne ćelije su duguljaste i tanke. Jedna od većih dilema koja je postojala je da li je vazospazam izazvan samo kontrakcijom glatke muskulature krvnih sudova ili su prisutne i strukturne promene u zidu krvnog suda.

Studije ispitivanja krvnih sudova u bolesnika umrlih u prve tri nedelje nakon SAH ukazuju da postoji samo bubrenje tunike intime, ali je jasno vidljiva i nekorza glatkih mišićnih ćelija tunike medije uz prisustvo makrofaga. Kod umrlih nakon tri nedelje, postojala je fibroza i atrofija tunike medije sa intimalnim zadebljanjem zbog subintimalne fibroze koja je pravila koncentrična suženja arterijskog lumena.⁴ U najtežim slučajevima spazma, kasne promene se sastoje u teškoj subintimalnoj ćelijskoj proliferaciji, rupturi unutrašnje elastične membrane, intramuralnoj hemoragiji sa fibrozom i nekrozom (mionekroza) medijalnog sloja zida krvnog suda.

Utvrđeno je da strukturalnim promenama u zidu krvnog suda tokom vazospazma prethodi inflamatorna reakcija, pre svega u vidu infiltracije polimorfonukleara i limfocita. Inflamatorna reakcija se može registrovati već nekoliko dana nakon spontanе subarahnoidalne hemoragije. Hronologija vazospazma bi prema tome bila sledeća: nakon ruptуре aneurizme i prodora krvi u subarahnoidalni prostor, dolazi do inflamatorne reakcije sa infiltracijom limfocita, leukocita i makrofaga. Zatim nastaje oštećenje endotela krvnih sudova sa subintimalnim edemom, kidanjem tesnih veza (tight junction), agregacijom trombocita a potom i subintimalnom proliferacijom glatkih mišićnih ćelija. Nakon toga sledi mionekroza i na kraju subendotelna fibroza sa atrofijom tunike medije i koncentričnim suženjem vaskularnog lumena. Opisane promene zahvataju pre svega velike intrakranijalne arterije, koje prolaze kroz bazalne cisterne i široke subarahnoidalne prostore, a koji su ispunjeni krvlju nakon aneurizmalne ruptуре. Distalni užii krvni sudovi ne podležu spazmu. Studije o moždanom protoku su pokazale da ovi krvni sudovi podležu dilataciji za vreme intenzivnog vazospazma proksimalnih arterija.⁵

Bez obzira na nejasnu patogenezu, poznato je da određeni faktori doprinose nastanku vazospazma. Faktor koji najviše i najjasnije utiče na pojavu vazospazma, je količina i lokalizacija subarahnoidalne krvi, viđena na CT-u u prva četiri dana od krvarenja, bez obzira na način zbrinjavanja rupturirane aneurizme.⁶ Fišerova kategorizacija CT

nalaza usko korelira sa incidencom vazospazma. Tako je pokazano da se u pacijenata koji su, prema Fišerovoj kategorizaciji, u stepenu 1 i 2 vazospazam javlja u svega 5,6%. Bolesnici u 4. stepenu retko ispoljavaju vazospazam zbog relativno male količine krvi u subarahnoidalnom prostoru. Kod bolesnika u 3. stepenu, sa difuznim i debelim slojem krvi subarahnoidalno, vazospazam se razvija u oko 96% bolesnika. Krvni sudovi koji najintenzivnije reaguju vazospazmom su oni koji prolaze kroz najdeblje kolekcije krvi. Vazospazam se takođe češće javlja u pacijenata koji su u višem kliničkom stadijumu pri prijemu (WHO klasifikacija), odnosno sa izraženijim poremećajem stanja svesti, što je i razumljivo jer klinička slika korelira sa količinom krvi u subarahnoidalnom prostoru.

Način na koji krv utiče na pojavu vazospazma nije u potpunosti utvrđen. Teorije koje pokušavaju da objasne mehanizam nastanka vazospazma se baziraju na oslobađanju vazoaktivnih supstanci prilikom razgradnje krvi. Postoje i teorije koje pokušavaju da objasne nastanak vazospazma uticajem sledećih faktora: vazokonstriktivnog izopeptida endotelina, nadraženošću perivaskularnih nerava ili nadraženošću hipotalamusa.⁷ Kao spazmogene supstance u literaturi se navode: oksihemoglobin, eikosanoidi, bilirubin, lipidni peroksidi, endotelin, prostaglandini, trombin i neurotransmiteri (epinefrin, norepinefrin, serotonin). Među njima se najveći značaj daje oksihemoglobinu jer se dijamika pojavljivanja oksihemoglobina nakon rupture aneurizme i rast njegove koncentracije, uklapa sa vremenom pojave vazospazma, a takođe je dokazana i njegova visoka koncentracija neposredno uz spazmom zahvaćene arterije. Oksihemoglobin aktivacijom površnih receptora izaziva niz patoloških reakcija koje dovode do spazma. Neke od tih reakcija su: oslobađanje slobodnih radikala, stimulacija lipidne peroksidacije, stimulacija sinteze eikosanoida, pojačano oslobađanje vazokonstriktivnog peptida endotelina, dalji metabolizam do bilirubina, uticaj na ravnotežu vazokonstriktivnih i vazodilatatornih perivaskularnih nerava i pojačana osetljivost receptora glatkih mišićnih ćelija na brojne vazokonstriktore.⁸

Na molekularnom nivou je poznato da se kontrakcija i dilatacija glatkih mišićnih ćelija kontroliše procesom fosforilacije i defosforilacije, preko miozin kinaze i miozin fosfataze. Aktiviranje miozin kinaze se vrši tako što se joni Ca vezuju za kalmodulin koji je deo miozin kinaze i na taj način dolazi do kontrakcije glatkih mišićnih ćelija. Nedostatak Ca dovodi do inaktivacije kinaze i defosforilacije, što preko miozin fosfataze izaziva dilataciju glatkih mišićnih ćelija.

PREVENCIJA I LEČENJE VAZOSPAZMA

Prevenција i lečenje cerebralnog vazospazma se mogu podeliti na pet glavnih, usko povezanih, problema: prevencija arterijskog suženja, postupci usmereni na reverziju arterijskog suženja, prevencija moždanih ishemijskih lezija, lečenje ishemijskih lezija i zaštita mozga od infarkcije.

Teoretski prevencija arterijskog suženja se postiže uklanjanjem krvi iz subarahnoidalnog prostora, putem rane hirurške intervencije i/ili korišćenjem vazodilatatornih medikamenata. Suzuki dolazi do zaključka da se uklanjanjem krvi iz subarahnoidalnog prostora značajno smanjuje incidenca vazospazma. U pacijenata koji su operisani u prvih 48h vazospazam se javljao u 35% slučajeva, za razliku od neoperisanih u kojih je incidenca bila 62%.⁹ Po nekim drugim autorima, uklanjanje krvi iz subarahnoidalnog prostora nije umanjilo incidencu spazma, ali je došlo do umanjenja njegovog intenziteta. Uklanjanje krvi se može pospešiti primenom trombolitičke terapije, a terapija se sastoji u irigaciji subarahnoidalnog prostora tkivnim aktivatorima plazminogena ili urokinazom, tokom operacije ili postoperativno. Međutim, rizik ove terapije je pojava intrakranijalnog krvarenja, naročito iz kortikalnih arterija.

Brojni medikamenti su u prošlosti korišćeni u cilju prevencije vazospazma, ali kao lekovi sa najboljim efektom su se pokazali blokatori kalcijumskih kanala.

Nimodipin (Nimotop) je lek koji lako prolazi krvno-moždanu barijeru, ima afinitet za neuralne receptore i blokira neuralne Ca kanale. Njegova upotreba počinje krajem 70-ih godina, kada je utvrđeno da je glatka muskulatura moždanih krvnih sudova mnogo osetljivija na promenu koncentracije jona Ca, nego mišićne ćelije ostalih krvnih sudova u organizmu. Skoro sve objavljene kliničke studije ukazuju na povoljan efekat ovog leka, a tačan mehanizam njegovog dejstva nije u potpunosti poznat. S obzirom da nimodipin inhibiše ulazak jona Ca u intraćelijski prostor, očekivalo bi se da time sprečava kontrakciju mišićnih vlakana, tj. vazospazam. Međutim ne postoje arteriografski niti ultrazvučni dokazi za tu tvrdnju. A u prilog tome govore i neki literaturni podaci da je povoljan efekat Nimodipina na vazospazam prevezan njegovim delovanjem na usmislenu neuralnu protekciju, a ne u smislu vazodilatacije.¹⁰

Takođe sve studije ne ukazuju na procentualno smanjenje vazospazma nakon primene Nimodipina, ali je primećeno da njegova primena u bolesnika, koji su bili u dobrom kliničkom stadijumu na prijemu, smanjuje rizik od pojave cerebralne infarkcije. Studija koja je obuhvatila 68 pacijenata sa spontanom subarahnoidalnom hemoragijom,

sprovedena u KC Kragujevac, je takođe potvrdila da profilaksa Nimodipinom utiče na smanjenje odloženog moždanog ishemijskog deficita.¹¹ U našoj kliničkoj praksi profilaktička i terapijska doza Nimodipina je 2mg/h u intravenkoj infuziji, tokom 14 dana nakon i na dan ataka subarahnoidalne hemoragije, a potom sledi oralna doza održavanja od 360mg na dan.

U poslednjih nekoliko godina kao mogući vazodilatatori se u literaturi sreću i magnezijum-sulfat i ciklosporin A, ali njihova primena nije prihvaćena u kliničkoj praksi.¹²

Lokalne infuzije vazodilatatora. Primena papaverina je predstavljena početkom 90ih godina. Vršena je infuzija u karotidnu ili vertebralnu arteriju u dozi od 300mg rastvoreno u 100ml fiziološkog rastvora tokom 30 do 60 minuta. Ovo dovodi do uvećanja kalibra krvnih sudova, što je vidljivo na angiografiji, i smanjuje tranzitno vreme cerebralne cirkulacije. Nažalost papaverin ima kratak poluživot i efekat je ograničen na oko 90 minuta. Procedura se može ponavljati, ali se pokazalo da ima efekta u manje od 50% slučajeva.

Nimodipin se takođe može primeniti u vidu intraarterijske injekcije u istim uslovima, u dozi od 2mg tokom 30 minuta u svaki spastični krvni sud i u ukupnoj dozi od 5mg maksimum, sa sličnim efektima kao papaverin ali manje neželjenih dejstava. U cilju reverzije arterijskog suženja se može primeniti i metoda intraarterijskog ili intracisternalnog davanja papaverina, što može izazvati dilataciju sužene arterije.^{11,13}

Perkutana angioplastika je predložena od strane Zubkova 1984. godine i zatim postaje prihvaćena kao najefikasnija metoda lečenja vazospazma. Tehnika podrazumeva korišćenje vrlo fleksibilnog i rastegljivog balona. Inflacija balona se vrši ručno na vrlo niskim pritiscima i tokom kratkog vremenskog intervala. Glavni rizik tokom ove procedure je ruptura arterije tokom dilatacije, koja uvek ima fatalan ishod, na sreću to je retka pojava. Druge prijavljene komplikacije, uključujući sekundarnu trombocitozu nastalu kao posledica disekcije vodičem katetera, su: ruptura nezbirnute aneurizme ili hemoragična transformacija već postojećeg infarkta. Ovi rizici su niži od 4-5%. Ukoliko su rezultati angiografije i cerebralne perfuzije dobri, klinički znaci poboljšanja su prilično varijabilni zavisno od vremenskog perioda koji je protekao od pojave neurološkog deficita do sprovedene angioplastike. Procedura mora biti izvedena što je pre moguće, ali je poželjno to učiniti unutar 12 časova od pojave deficita, da bise postigli znaci kliničkog poboljšanja. Prema Rosenwasser-u, stopa povoljnog ishoda pod ovim uslovima dostiže 70%, ako se procedura uradi unutar 2 sata.¹⁴

Široko je prihvaćena procedura u slučaju da je deficit refraktaran na medikamentoznu terapiju kod svesnog pacijenta, pa i kod pojave deficita u pacijenata koji imaju pogoršanje glavobolje ili kofuzije, rekurentnu febrilnost sa znacima spazma i hipoperfuzije dokazane radiološkim metodama (CT, MRI).

Za neke pacijente bi trebalo razmotriti angioplastiku čak i kod asimptomatskog vazospazma, a koji je dokazan dijagnostičkim pregledima. Čak je i predložena profilaktička angioplastika za pacijente koji imaju veliki rizik od razvoja vazospazma, u pacijenata sa CT nalazom – Fischer 3. Iako je u jednoj studiji pokazano da preventivna angioplastika pokazuje smanjenje pojave kasnog neurološkog deficita, prijavljeno je i 4 komplikacije procedure, a i sama procedura nije pokazala statistički značajno poboljšanje u kliničkom skor nakon 3 meseca.

Prevencija i reverzija ishemijskog deficita u našoj svakodnevnoj kliničkoj praksi se pokušavaju sprovesti putem takozvane „tri H terapije“, a koja podrazumeva izazivanje hipervolemije, hipertenzije i hemodilucije, davanjem oko 3 litra infuzionih tečnosti dnevno. Preduslov za primenu „tri H terapije“ je zbrinuta krvareća aneurizma, bilo operacijom ili endovaskularnom embolizacijom, a da ne bi došlo do rerupture. Ova terapija se primenjuje iz više razloga. Jedan od glavnih razloga je to što moždani krvni protok u stanju SAH više ne zavisi od parcijalnog pritiska CO₂ i moždanih autoregulatornih mehanizama, već od vrednosti sistemskog krvnog pritiska. Zbog toga se vrednost moždanog krvnog protoka može popraviti rastom sistemskog krvnog pritiska, smanjenjem intrakranijalnog pritiska i/ili smanjenjem viskoznosti krvi. Neophodno povećanje minutnog volumena srca se može postići davanjem srčanih inotropnih lekova ili uvećanjem intravaskularnog volumena. Odsustvo očekivanog pozitivnog odgovora na klasičnu 3H terapiju često primorava na uvođenje dobutamina, koji je sintetički simpatomimetički amin sa jakim inotropnim efektom na beta-1 receptore miokarda i stimulacijom beta-2 receptora, što dovodi do vazodilatacije.

DUGOROČNE POSLEDICE SAH I ULOGA VAZOSPAZMA

Značajan broj pacijenata nakon ataka SAH (oko 50%) koji nemaju motorni deficit, ispoljavaju psihološki deficit u formi asteno-emocionalnog sindroma. Ovi poremećaji, koje je veoma teško kvantifikovati, su verovatno potcenjeni. Jedna od hipoteza je ta da vazospazam iako je asimptomatski

izaziva ovaj sindrom. Redukovana moždana perfuzija, kao posledica spazma, može dovesti do difuznih cerebralnih lezija i depopulacije neurona.

Rezultati jedne od meta-analiza ukazuju na 30% mortaliteta u pacijenata sa vazospazmom i loše rezultate dugotrajnih neuroloških aspekata u preživelih.¹⁵ Prema nekim autorima vazospazam je nezavisni faktor razvoja neuroloških smetnji tokom 6 meseci nakon ataka subarahnoidalne hemoragije.¹⁶ Različite studije koje su pratile pojavu neurološkog deficita (motorni deficit i psihičke promene) i promene kvaliteta života nakon vazospazma su registrovale u visokim procentima negativan uticaj vazospazma na pojavu istih.^{17,18,19,20} Tu se ubrajaju promene u vidu iritabilnosti, depresije, anksioznosti, redukovana sposobnost pamćenja i obrade informacija i prijave pacijenata u smisu ozbiljne promene u kvalitetu života.

U studiji sprovedenoj u Francuskoj²¹ u 91 pacijenta je sproveden MR pregled endokranijuma 6 meseci nakon ataka subarahnoidalne hemoragije. U preko 60% pacijenata je uočen postojanje periventrikularnog hipersignala, najčešće oko rogov bočnih komora ili oko forniksa. Najmanje jedna periventrikularna ili anomalija forniksa je nađeno u 65% pacijenata, a koji su prethodno ispoljili kliničke znake spazma, a u 76% pacijenata sa znacima ozbiljnog spazma, ali ipak nije uspostavljena značajna statistička korelacija između ovih lezija i pojave vazospazma. Moždana atrofija je nađena u 61% pacijenata koji su prethodno imali dokazan vazospazam i češće je bio udružen sa umerenim i ozbiljnim vazospazmom, a dokazana je i statistička značajnost.

o potrebnoj dehidrataciji ovih pacijenata koji je bio aktuelan 60ih i 70ih godina prošlog veka, je zamenjen stavom da pacijenti moraju biti u normovolemičnom stanju.

Pregledom 75 studija objavljenih u periodu 2000-2008 godine, koje su obuhvatile 10717 pacijenata sa dijagnostikovanom SAH, pojava odloženog ishemijskog deficita je zabeležena u 3257 slučajeva ili 30,4%.²¹ To je neznatno manje u odnosu na veliki pregled literature iz 1994. godine kada je procenat odloženog ishemijskog deficita iznosio 32,5%. Ova mala razlika ukazuje na neophodnost daljeg traganja za novim načinima borbe protiv vazospazma. Ipak neka nova istraživanja, pogotovo vezana za efekat statina, daju početne ohrabrujuće rezultate, ali treba napomenuti da je takvih situacija bilo mnogo puta i ranije u sagi o vazospazmu.

ZAKLJUČAK

I pored napretka i stalnog traganja za boljim načinima dijagnostike i lečenja cerebralnog vazospazma, isti ostaje i dalje veliki problem lečenja i konačnog kliničkog statusa u pacijenata koji su doživeli atak spontane aneurizmalne subarahnoidalne hemoragije. Tokom poslednjih nekoliko godina prisutni su intenzivni napor u pronalaženju novih medikamenata i tehnika, koji bi rešili problem vazospazma.

Iako aktuelna incidenca odložene ishemije nije značajno promenjena poslednjih decenija, opšti dojam među neurohirurzima i drugim lekarima koji učestvuju u lečenju ovih pacijenata, je takav da problem vazospazma izgleda manji nego što je to bio slučaj pre 20-30 godina. Smatra se da je utisak boljeg ishoda lečenja prisutan zbog promene stava vezano za nadoknadu tečnosti u ovih pacijenata. Raniji stav

LITERATURA

1. Bracard S, Schmitt E. Vasospasm and delayed consequences; Interv Neuroradiol 2008; 14: 17-22.
2. Dorsch NWC. Special problems associated with subarachnoid hemorrhage. In: Youmans JR, ed. Neurological Surgery. 4th ed. Volumen 2. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1438-48.
3. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: overall management results. J Neurosurg 1990; 73: 18-36.
4. Huges JT, Schianchi PM. Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1978; 48: 515-25.
5. Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO, Gado MH. Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. J Neurosurg 1977; 46: 446-53.
6. Lukic S, Mijailovic M, Markovic Z, Jankovic S, Nikolic R. Embolization of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: case series. Jpn J Radiol 2011; 29: 92-7.
7. Findlay JM, Macdonald R, Weir BKA. Current concept of pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage, Cerebrovasc Brain Metab Rev 1991; 3: 336-61.
8. Macdonald RL, Weir BKA. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. Stroke 1991; 22: 971-82.
9. Suzuki H, Sato S, Suzuki T, et al. Increased endotein concentration in CSF from patient with subarachnoid hemorrhage. Acta Neurol Scand 1990; 81: 552-4.
10. Milojević T. Cerebralni vazospazam kao komplikacija kod akutnog hirurškog tretmana rupturiranih intrakranijalnih aneurizmi i mogućnost lečenja. Doktorska disertacija. Beograd: MEDICINSKI FAKULTET Univerziteta u Beogradu, 2006.
11. Kerz T, Boor S, Beyer C, Welschehold S, Schuessler A, Oertel J. Effect of intraarterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Br J Neurosurg 2012; 26: 517-24.
12. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, et al. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. Neurosurgery 1999; 44: 975-9.
13. Berre J, Gabrillargues J, Audibert G, et al. Hemorrhages meningeales graves: prevention, diagnostic et traitement du vasospasme. Ann Fr Anesth Reanim 2005; 24: 761-74.
14. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1999; 30: 1402-8.
15. Wermer MJ, Kool H, Albrecht KW, et al. Aneurysm Screening after Treatment for Ruptured Aneurysms Study Group. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. Neurosurgery 2007; 60: 91-7.
16. Buchanan KM, Elias LJ, Goplen GB. Differing perspectives on outcome after subarachnoid hemorrhage: the patient, the relative, the neurosurgeon. Neurosurgery 2000; 46: 831-8.
17. Cedzich C, Roth A. Neurological and psychosocial outcome after subarachnoid haemorrhage, and the Hunt and Hess scale as a predictor of clinical outcome. Zentralbl Neurochir 2005; 66(3): 112-8.
18. Fertl E, Killer M, Eder H, et al. Long-term functional effects of aneurysmal subarachnoid haemorrhage with special emphasis on the patient's view. Acta Neurochir 1999; 141: 571-7.
19. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. Neurol Res 2009; 31: 151-8.