

Derleme

Subaraknoid Kanama Sonrası Gelişen Serebral Vazospazmda Yeni Uygulanan Medikal Tedaviler Gerçekten Etkili mi?

Are New Medical Treatment Methods Effective on Cerebral Vasospasm due to Subarachnoid Hemorrhage?

Levent GÜRSES, Çağhan TÖNGE

T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Anevrizmaya bağlı subaraknoid kanama mortalitesi ve morbiditesi son derece yüksek önemli bir tıbbi problemdir. Anevrizmal subaraknoid kanamaların tedavi sürecinin hasta bazlı düşünülerek düzgün bir biçimde yürütülebilmesinin ve hastada gelişebilecek erken ve geç dönem muhtemel komplikasyonların optimal bir şekilde yönetilmesinin, hastanın prognozu, mortalitesi ve morbiditesi üzerinde ciddi faydası bulunmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çok farklı prelinik/klinik çalışma sayesinde anevrizmal subaraknoid kanamaların patofizyolojisi ve tedavide kullanılabilecek yöntemler hakkında kanıt dayalı bilgi bulunmaktadır ve her geçen gün, bu bilgiler değişmekte, yeni bilgiler eklenmekte ve eskiden doğru bilinen yanlışlar su yüzüne çıkmaktadır. Geç dönem komplikasyonlardan en önemlilerinden biri olan anevrizmal subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazm, hastaların kliniğinin postoperatif dönemde gerilemesine, morbidite ve mortalitelerinin ciddi oranlarda artmasına neden olan ve günümüz bilgileri ışığında kısmen tedavi süreci yönetilebilen bir durumdur. Hasta bazlı uygun tedavi yaklaşımları ile serebral vazospazmın şiddetini ve geç dönem oluşturduğu komplikasyonları azaltmak mümkün olabilmektedir. Bu makalede, anevrizmal subaraknoid kanamalara bağlı gelişen serebral vazospazm tedavisinde kullanılan farklı medikal tedavi yaklaşımları derlenmiş olup bu tedavi yaklaşımlarının muhtemel patofizyolojik yollar üzerindeki etki mekanizmaları ve sonuçları değerlendirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Anevrizmal subaraknoid kanama, SAK tedavisi, SAK komplikasyonları, Serebral vazospazm

ABSTRACT

Subarachnoid hemorrhage due to an aneurysm is a significant medical problem with high morbidity and mortality. A good and patient-specific approach to an aneurysmal subarachnoid hemorrhage can lead to optimal management of the possible early and late complications and improve the patient's prognosis, mortality and morbidity. Thanks to various preclinical/clinical studies, there is now science-based evidence on the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and possible methods for its treatment, with the information being constantly updated, modified and errors revealed. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, one of the most important late complications, can cause the patient's neurological situation to deteriorate postoperatively and significantly increases the risks of morbidity and mortality while the condition can be managed partially with up to date information. An appropriate and patient-specific approach makes it possible to decrease the severity of cerebral vasospasm and its late complications. In this article, various treatment strategies for cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage are reviewed and their effect on possible pathophysiologic pathways and the results are evaluated.

KEYWORDS: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH treatment, aSAH complications, Cerebral vasospasm



Yazışma adresi: Levent GÜRSES

E-posta: leventgurses@gmail.com

■ GİRİŞ

Kanamış anevrizmaya bağlı serebral vazospazm ilk kez 1951 yılında Ecker ve Rienmenschneider tarafından tanımlanmıştır (5). Serebral vazospazmın patofizyolojisini anlayabilmek ve buna yönelik tedavi yöntemleri belirleyebilmek için çok sayıda çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Serebral anevrizma ruptürüne bağlı subaraknoid kanama (SAK) insidansı gelişmiş ülkelerde 6-11/100.000'dir ve 50'li yaşlarda görülme oranı zirve yapar (4). Serebral vazospazm ile ilgili yapılan etiyolojik çalışmalar neticesinde endotelin-1 (ET-1), nitrik oksit (NO), hemoglobin (Hb), oksihemoglobin (OxyHb), asimetrik dimetil L-Arginin (ADMA) ve bilirubin yıkım ürünlerinin (BOXes) çeşitli mekanizmalar ile vazospazma neden olduğu anlaşılmıştır (1,2,17). SAK sonrası gelişen intrakraniyal basınç artışının yol açtığı serebral perfüzyon basıncında düşme, gecikmiş iskemik nörolojik defisit riski taşır ve SAK sonrası gelişen vazospazm da beyin perfüzyonunu bozarak iskemi oluşturma riskini artırır (12). SAK'ın iskemi komplikasyonu, göz önünde bulundurulması gereken ve tedavi gerektiren önemli bir problemdir. Serebral vazospazm, SAK sonrası 3-5. günlerde başlar ve 7-8. günlerde en yüksek düzeye çıkar. 14-15. günlerden sonra şiddeti azalarak 20-21. günlerde düzelir (3). Serebral vazospazm tedavisindeki hedef, serebral oksijen ihtiyacı ve kan akımını optimize ederek, artmış intrakraniyal basıncı azaltıp, beyin dokusunu iskemiden korumaktır. Anevrizma ruptürüne bağlı subaraknoid kanama sonrası kafa içi basınç artışı ve vazospazm, anevrizmal kanamanın kendini sınırlamasını sağlar. Kafa içi basıncın anevrizmaya müdahale etmeden düşürülmesi durumunda rebleeding riski yüksektir (11). Bu nedenle, serebral perfüzyonun geri kazanılması amacı ile erken anevrizma cerrahisi ardından artan kafa içi basıncını düşürmek için baş elevasyonu, hiperventilasyon, eksternal ventriküler drenaj sistemi yerleştirilmesi gibi yöntemler uygulanabilir. Erken anevrizma tedavisi, subaraknoid kanamanın ortaya çıkaracağı vazospazm komplikasyonu ile etkin mücadele edebilmeye olanak tanır (9). Tedavide 3H, kalsiyum kanal bloker'leri, magnezyum, statinler, serbest radikal temizleyiciler, endotelin reseptör antagonistleri, Cilostazol, nitrik oksit, tromboksan inhibitörleri, tromboliz, anti-inflamatuvar tedavi, nöroprotektif ajanlar kullanılmaktadır. (1,3,8).

3H tedavisi hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyon olarak tanımlanmıştır (19). Bu tedavinin amacı intravasküler volümü artırırken kanın viskozitesini azaltmaktır. Hipertansiyon volüm genişleticiler, intravenöz (IV) hidrasyon ve vazopressör ajanlar kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu da kardiyak çıkışı artırarak serebral kan akımının vasküler direncini artırma üzerinden etkisini gösterir. Hemodilüsyonda hedef hematokrit değerini %30-35 arasında tutmaktır. Hematokrit, oksijen taşıyabilme kapasitesi ve viskozite arasında bir denge içerisinde yer almalıdır. Rosenwasser ve ark.nın yaptığı bir randomize kontrollü çalışmada 3H tedavisi ile sıvı kısıtlama/diüretik tedavisinin anevrizmal subaraknoid kanamalarda serebral vazospazm gelişmesi üzerine etkileri değerlendirilmiş ve hastalarda hem erken dönem vazospazm gelişmesinin engellenmesinde hem de peroperatif mortalitenin azaltılmasında 3H tedavisinin üstün olduğu gösterilmiştir ($p < 0,01$) (15).

Kalsiyum kanal bloker'leri hakkında yapılan klinik çalışmalar daha çok nimodipin ve nicardipin üzerine yoğunlaşmıştır. Dorhout Mees ve ark.nın yaptığı bir meta-analizde 3361 hastayı içeren 16 randomize çalışma değerlendirilmiş olup kalsiyum kanal bloker'lerinin anevrizmal subaraknoid kanama sonrası serebral vazospazm riskini ve vazospazma bağlı gelişen klinik bulguların şiddetini azalttığı gösterilmiştir (14).

Anevrizmal subaraknoid hemoraji sonrası gelişen vazospazmın tedavisinde çalışılan bir diğer ajan da magnezyumdur. Magnezyum, düz kas kasılmasının voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak inhibe etmesinin yanı sıra, santral sinir sisteminden glutamat salınımını engelleyerek nöroprotektif etki de göstermektedir. Veyna ve ark.nın yaptığı bir randomize kontrollü çalışmada 20 hasta subaraknoid hemoraji sonrası serebral vazospazma intravenöz magnezyumun etkisi değerlendirildiğinde vazospazm'da anlamlı bir düşüş izlenmemiştir (22).

Statinler olarak adlandırılan, Hidroksimetilglütaryl koenzim A redüktaz inhibitörleri, genellikle endotel koruma ve anti-enflamatuvar etkileri de dahil olmak üzere birçok farazi mekanizma yoluyla serebral vazospazmı azaltabilir. Randomize kontrollü bir çalışmada, transkraniyal dopler (TCD) ile vazospazm teşhis edilmiş hastalar da, oral pravastatin verilerek plasebo tedavisi alanlara kıyasla vazospazm'da %32 azalma tespit edilmiştir (1,20,21). Başka bir randomize simvastatin çalışmasında, 6 aylık takipte TCD tanımlı vazospazm veya klinik sonuçta hiçbir fark gösterilememiştir (20,21).

Serbest radikal temizleyiciler de bir diğer vazospazm tedavisi araştırma konusudur. Kassell ve ark.nın yürüttüğü uluslararası randomize kontrollü çalışmada 1015 hastada lipit peroksidasyonunu inhibe ederek serbest radikal temizleyen bir ajan olan Tirilazad kullanılmış olup kontrol grubu ile kıyaslandığında klinik sonuçlarının daha iyi olmasına rağmen 3 aylık izlemde Tirilazad alan grubun kontrol grubuna kıyasla semptomatik vazospazm miktarında anlamlı bir düşüş olmadığı tespit edilmiştir (10).

Fujimura ve ark.nın yaptığı bir çalışmada bir endotelin reseptör antagonisti olan ve etki mekanizmasını potent bir vazokonstriktör olan Endotelin-1'i inhibe ederek gösteren Clazosentan'ın 158 hastada anevrizmal subaraknoid kanama sonrası 14. güne kadar takip sürecinde kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede vazospazmı engellediği görülmüştür ($p > 0,0001$). Ancak endotelin reseptörü antagonistleri, pulmoner ödem, hipotansiyon ve anemi gibi komplikasyonları artırmıştır (7).

Senboyuka ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, vazodilatasyon etkisini proton pompa inhibisyonu yoluyla yaptığı düşünülen Cilostazol'un anevrizma kliplenmesi sonrası 72. saatteki vazospazma olan etkisi, 109 hastada değerlendirilmiştir ve kontrol grubuna göre cilostazol alan grubun vazospazm geliştirme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük görülmüştür ($p < 0,05$) Ancak SAK'dan 1, 3 ve 6 ay sonra yapılan klinik değerlendirmeler kontrol grubundakilerden daha iyi olmasına rağmen anlamlı bir fark gösterilmemiştir (16).

Vazospazmı engellemekte çalışılan başka bir ajan da nitrik oksittir. Pluta ve ark. primat subaraknoid kanama modelinde

14 günlük nitrik oksit IV tedavisi sonrası takiplerde nitrik oksidin vazospazmdan koruduğunu tespit etmişlerdir. Ancak sürekli infüzyon gerektiren nitrik oksit ve deriveleri üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir (13).

Tromboksan A2, lokal metabolit olarak vazokonstriktif ve protrombotik etkilere sahip bir ajandır ve tromboksan inhibitörleri serebral vazospazm tedavisinde araştırılmaktadır. Tokiyoshi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada tromboksan A2 inhibitörünün subaraknoid kanama sonrası serebral vazospazm tedavisindeki rolü araştırılmış olup 24 hasta postop dönemde çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan çalışmada Tromboksan A2'nin semptomatik vazospazm gelişmesinin önlenmesinin yanı sıra gelişen serebral vazospazma bağlı nörolojik kötüleşmeyi de azalttığı görülmüştür. Ancak sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır, çünkü bu araştırma randomize bir çalışma değildir (18).

Cerrahi kliplene sonrası subaraknoid mesafedeki kan ve kan ürünlerini temizleme amacıyla kullanılan trombolitik ajanlar Findlay ve ark.nın yaptığı kontrollü çalışmada serebral vazospazm gelişimini %56'ya kadar azalttığı gösterilmiştir. Meta-analize dahil edilen çalışmaların önemli bir kısmı rastgele olmadığı için, sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (6).

Subaraknoid hemorajinin akut fazında serin proteazlar kompleman yolağını aktive ederler, bu da serebral vazospazma neden olan birçok mekanizmayı başlatır. Serin proteaz inhibitörleri trombin ve plazmin inhibisyonu üzerinden inflamatuvar süreci baskılar. Yanamoto ve ark. bir serin proteaz inhibitörü olan nafamosfat mesilat etkisi açısından retrospektif bir çalışma yürütmüşlerdir. Yapılan çalışmada 23 hastada gecikmiş serebral iskemide insidansında azalma olduğu görülmesine rağmen semptomatik vazospazm'da anlamlı farklılık saptanmamıştır (23).

Deneysel subaraknoid kanama iskemik inme ve travmatik beyin hasarı bağlamında nöroprotektif etkileri bulunan ajanların vazospazm üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Bunlar Dantrolene, Eritropoetin, Enoksaparin ve human albumin'dir. Ancak çıkan sonuçların hepsi çelişkilidir (1).

Bütün bu araştırmalara rağmen, günümüzde, anevrizmaya bağlı subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazmın tedavisinde kanıtlanmış ve rutin tedavide uygulanan Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneği (AHA/ASA) tarafından yayımlanmış olan tedavi önerileri şu şekildedir:

- Oral Nimodipin: Bu ajanın nörolojik çıktıların iyileştirilmesinde faydasının olduğu gösterilmiş fakat serebral vazospazmın engellenmesinde faydalı olduğuna dair belirsizlik devam etmektedir.
- Dolaşım volümünün korunması ve normal kan dolaşımının sağlanması.
- Anjiyografik vazospazm gelişmeden önce profilaktik hipervolemi ya da balon anjiyoplasti önerilmemektedir .
- Transkraniyal doppler arteriyel vazospazmın monitörize edilmesi için gereklidir.

- Bilgisayarlı tomografi ile perfüzyon görüntülemesi ya da manyetik rezonans görüntüleme potansiyel beyin iskemisine giden bölgelerin gösterilmesi için kullanışlı olabilir.
- Hipertansiyonun indüksiyonu gecikmiş serebral iskemili hastalarda önerilir.
- Serebral anjiyoplasti ve/veya selektif intraarteriyel vazodilatör tedavisi semptomatik serebral vazospazm olan hastalarda özellikle hipertansif tedaviye yanıt alınamıyorsa anlamlı olabilir.

Sonuç olarak; Subaraknoid kanamaya bağlı gelişen serebral vazospazm'da, patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılabilmemiş olmamakla beraber multifaktöriyel ve yakından izlenmesi gereken bir durumdur. Günümüzde kanıta dayalı tedavi modalitelerine baktığımızda 3H tedavisinin yanı sıra profilaktik oral nimodipin önerilmektedir.

Yazımızın başlığındaki soruya gelecek olursak; subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazm'da yeni uygulanan medikal tedavilerin gerçekten etkili olup olmadığının tam olarak ortaya çıkarılabilmesi amacıyla kullanılan ve kullanılabilir diğer ajanların, etki mekanizmalarının ve etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için çok sayıda büyük, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

■ KAYNAKLAR

1. Adamczyk P, He S, Amar AP, Mack, WJ: Medical management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A review of current and emerging therapeutic interventions. *Neurol Res Int* 2013;462-491,2013
2. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG: Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery* 54(2):326-341,2004
3. Bauer AM, Rasmussen PA: Treatment of intracranial vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 5:72, 2014
4. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirolos R, Menon DK, Pickard JD: The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(12):1343-1353, 2014
5. Ecker A, Riemenschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 8: 660-667, 1951
6. Findlay JM, Kassell NF, Weir BKA, et al: A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *J Neurosurg* 37(1):168-178, 1995
7. Fujimura M, Joo JY, Kim JS, Hatta M, Yokoyama Y, Tominaga T: Preventive effect of clazosentan against cerebral vasospasm after clipping surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Japanese and Korean patients. *Cerebrovasc Dis* 44(1-2):59-67,2017
8. Göker B, Akçakaya MO, Hamamcıoğlu MK, Kırış T: Serebral vazospazm: Klinik izlem ve tedavi. *Türk Nöroşir Derg* 28(1):119-123, 2018

9. Kasımcan MÖ, Göker B, Hamamcıoğlu MK, Kırış T: Serebral vazospazmın etiyojisi. *Türk Nöroşir Derg* 28(1):115-118,2018
10. Kassell NF, Haley EC, Apperson-Hansen C, Alves WM: Randomized double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg* 84(2):221-228, 1996
11. Lawton MT, Vates GE: Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 377(3):257-266, 2017
12. Linn F, Rinkel G, Algra A, Van Gijn J: Incidence of subarachnoid hemorrhage role of region, year, and rate of computed tomography: A meta-analysis. *Stroke* 27(4):625-910,1996
13. Pluta RM, Oldfield EH, Bakhtian KD, et al: Safety and feasibility of long-term intravenous sodium nitrite infusion in healthy volunteers. *PLoS ONE* 6(1):e14504, 2011
14. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD000277, 2005
15. Rosenwasser RH, Delgado TE, Buchheit WA, Freed MH: Control of hypertension and prophylaxis against vasospasm in cases of subarachnoid hemorrhage: A preliminary report. *J Neurosurg* 12(6):658-661,1983
16. Senbokuya N, Kinouchi H, Kanemaru K, Ohashi Y, Fukamachi A, Yagi S, Shimizu T, Furuya K, Uchida M, Takeuchi N, Nakano S, Koizumi H, Kobayashi C, Fukasawa I, Takahashi T, Kuroda K, Nishiyama Y, Yoshioka H, Horikoshi T: Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter prospective, randomized, open-label blinded end point trial. *J Neurosurg* 118(1):121-130, 2013
17. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L: Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 23(6):699-704,1988
18. Tokiyoshi K, Ohnishi T, Nil Y: Efficacy and toxicity of thromboxane synthetase inhibitor for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 36(2):112-118, 1991
19. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA: Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurg* 98(5):978-984,2003
20. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ: Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 36(8):1627-1632, 2005
21. Vergouwen MD, Meijers JC, Geskus RB, Coert BA, Horn J, Stroes ES, van der Poll T, Vermeulen M, Roos YB: Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab* 29(8):1444-1453, 2009
22. Veyna RS, Seyfried D, Burke DG et al: Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 96(3):510-514,2002
23. Yanamoto H, Kikuchi H, Sato M, Shimizu Y, Yoneda S, Okamoto S: Therapeutic trial of cerebral vasospasm with the serine protease inhibitor, FUT-175, administered in the acute stage after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 30(3):358-363,1992