

PROFILAKTYKA I LECZENIE POKRWOTOCZNEGO SKURCZU NACZYŃ

Andrzej Marchel

Katedra i Klinika Neurochirurgii Akademii Medycznej
Warszawa

Skurcz naczyniowy jest drugim, obok powtórnego krwotoku, najpoważniejszym powikłaniem pęknięcia tętniaka i stanowi istotny czynnik wpływający na ogólne wyniki leczenia tętniaków, w aspekcie śmiertelności i trwałego inwalidztwa. Definiowany jest jako zwężenie światła dużych tętnic podstawy mózgu, najczęściej z następowym obniżeniem przepływu mózgowego na obwodzie, w obszarze perfuzji objętych skurczem tętnic. Dorsch i King na podstawie analizy ponad 1000 doniesień na temat tętniaków w okresie od 1960 r. stwierdzili udokumentowany angiograficznie skurcz u 43% chorych; zawężając analizę do pacjentów z arteriografią wykonaną w drugim tygodniu po krwotoku, aż u blisko 70% widoczny był skurcz naczyń podstawy mózgu. Należy przypuszczać, że gdyby angiografię wykonywać codziennie, to częstość występowania angiograficznego skurczu sięgnęłaby 100%. Występowanie angiograficznego skurczu ma dość typowy przebieg: rozpoczyna się między 3.–5. dniem po krwotoku, największe nasilenie stwierdza się pomiędzy 5.–14. dniem i stopniowo wycofuje się w okresie do 4 tygodni. Stwierdzenie angiograficznego skurczu przed 3. dobą po krwotoku nasuwać musi podejrzenie wcześniejszych krwawień lub innej przyczyny zwężenia światła naczynia. U około połowy chorych z angiograficznym skurczem naczyniowym występują objawy kliniczne niedokrwienia, tzw. skurcz objawowy, które mogą mieć charakter przemijający lub rozwinąć się do pełnego udaru niedokrwiennego. Około 15–20% chorych z objawowym skurczem naczyniowym umiera lub pozostaje inwalidami mimo maksymalnego leczenia. Skurcz objawowy najczęściej występuje między 7.–8. dniem po krwotoku lub około 1–2 dni po wystąpieniu skurczu angiograficznego. Należy podkreślić, że objawy ogniskowe mogą ustąpić całkowicie, mimo utrwałonego skurczu angiograficznego.

Najważniejszym, podkreślanym w piśmiennictwie, czynnikiem prognostycznym wystąpienia skurczu naczyniowego jest wielkość krwotoku oceniana na podstawie objętości krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, widocznej w tomografii komputerowej wykonanej bezpośrednio po zachorowaniu. W przypadkach braku widocznej krwi w zbiornikach lub jej niewielkiej ilości (gr. I i II wg Fishera) ryzyko skurczu wynosi 5,6%, natomiast aż u 94% z rozległym krwotokiem widocznym w zbiorni-

kach podstawy (gr. III wg Fishera) wystąpiły masywne objawy skurczu naczyniowego. Najnowsze publikacje wskazują, że nie tylko objętość krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, lecz również procent oczyszczania przestrzeni podpajęczynówkowej z krwi w kolejnych dniach są czynnikami prognostycznymi wystąpienia skurczu naczyniowego. Według prospektywnych badań przeprowadzonych w USA i Europie, obejmujących blisko 3500 pacjentów w pięciu różnych kontrolowanych badaniach wielośrodkowych, również palenie papierosów zwiększa istotnie statystycznie częstość występowania objawowego skurczu naczyniowego po krwotoku z tętniaka. Co do innych czynników wymienianych w piśmiennictwie, jak stan kliniczny, lokalizacja tętniaka, wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, nie ma jednoznacznej opinii.

Patomechanizm skurczu naczyniowego nie jest do końca jednoznacznie wyjaśniony. Niewątpliwy jednak jest fakt, potwierdzony eksperymentalnie i obserwacjami klinicznymi, że czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie skurczu naczyń jest wyznaczona do przestrzeni podpajęczynówkowej krew. Oksyhemoglobina, inne formy hemoglobiny i produkty jej rozpadu zdają się odgrywać znaczącą rolę w powstaniu skurczu naczyń. Zaburzenia równowagi pomiędzy śródbłonkowym czynnikiem rozszerzającym (głównie tlenkiem azotu NO) a uwalnianiem śródbłonkowego czynnika kurczącego (głównie endoteliny-1) przez śródbłonek wydają się procesem odpowiedzialnym za wystąpienie skurczu naczyń. W przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego procesy regulujące napięcie ściany naczyń przez aktywność komórek mięśniowych również ulegają zaburzeniu; stwierdza się zwiększoną aktywność kinazy białkowej C odgrywającej główną rolę w skurczu mięśniówki. Dokładny mechanizm powstawania opisanych zaburzeń w komórkach śródbłonka i mięśniówki naczyń nie jest wyjaśniony.

W początkowej fazie skurczu zwężenie naczyń jest podatne na leki naczyniorozszerzające, jak np. papaweryna; jednak przedłużający się skurcz mięśniówki powoduje powstanie wtórnych zmian w ścianie naczynia: hiperplazji śródbłonka, włóknienia w warstwie podśródbłonkowej, co powoduje pogrubienie ściany naczynia i utrwalenie zwężenia jego światła, czyniąc je niepodatnym na stosowane leki naczyniorozszerzające. Udział i znaczenie obu procesów, a więc odwracalnego skurczu naczyń (*vasoconstriction*) i utrwalonego zwężenia naczyń (*angiopatia*) w powstaniu pokrwotocznego skurczu naczyń (*vasospasm*) wymagają dalszych badań, zwłaszcza w aspekcie relacji czasowych po krwotoku.

Teoria wskazująca na udział reakcji zapalnych w powstawaniu pokrwotocznego skurczu naczyń, o ile znajduje pewne potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych i są dowody na skuteczność stosowania leków przeciwzapalnych w zapobieganiu skurczowi naczyń w modelach zwierzęcych, o tyle brak jest jednoznacznego potwierdzenia tych obserwacji u ludzi.

W zapobieganiu wystąpieniu skurczu naczyniowego należy pamiętać, aby unikać sytuacji klinicznych zwiększających ryzyko przejścia skurczu angiograficznego w skurcz objawowy. Nie należy stosować leków antyfibrynolitycznych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji wspomnianych wcześniej. Należy dbać o prawidłowe wypełnienie łożyska naczyniowego przez podaż płynów, gdyż hipowolemia, dość częsta po krwotoku, sprzyja wystąpieniu niedokrwienia. Obniżanie podwyższonego ciśnienia tętniczego musi być wykonywane bardzo ostrożnie, należy pamiętać, że zbytne obniżenie ciśnienia przy porażonej autoregulacji zwiększa ryzyko obniżenia przepływu krwi i niedokrwienia mózgu. Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe w przypadkach masywnego krwotoku podpajęczynówkowego z tamponadą zbiorników podstawy czy też ostrego

wodogłowia lub krwotoku dokomorowego powinno być, po wyłączeniu tętniaka, aktywnie leczone mannitolem, drenażem komorowym, gdyż obniżenie ciśnienia perfuzyjnego może nasilić niedokrwienie mózgu.

W zapobieganiu i leczeniu objawowego skurczu naczyniowego stosowane są następujące metody: terapia 3 H (hiperwolemia, hemodylucja, nadciśnienie indukowane), blokery kanału wapniowego (nimodypina), podawanie tkankowego aktywatora plazminogenu do przestrzeni podpajęczynówkowej po zaklipsowaniu tętniaka, angioplastyka, stały wlew siarczanu magnezu, leki antyoksydacyjne (21-aminosteroid, tirilazad) oraz próby nowych terapii: inhibitory kinazy proteinowej (Fasudil HCL), donory NO (nitroprusydek sodu podawany dokomorowo), statyny.

Terapia 3 H jest najpowszechniej stosowanym postępowaniem terapeutycznym po krwotoku z tętniaka w leczeniu niedokrwienia mózgu w przebiegu skurczu naczyniowego. Niektórzy wskazują, że leczenie to jest bardziej efektywne, gdy rozpoczyna się je przed wystąpieniem objawów niedokrwienia mózgu, bezpośrednio po zaklipsowaniu tętniaka. Komplikacje terapii hemodynamicznej występują u około 20% leczonych i obejmują: obrzęk płuc, udar krwotoczny, obrzęk mózgu.

Stosowanie antagonistów kanału wapniowego jest szeroko rekomendowane w profilaktyce i leczeniu pokrwotocznego skurczu naczyniowego. Metaanalizy randomizowanych badań dotyczących stosowania nimodypiny w zapobieganiu i leczeniu objawowego skurczu naczyniowego potwierdziły istotną skuteczność tego leku podawanego doustnie (60 mg co 6 godz.), jak i w wybranych sytuacjach dożylnie (2 mg/godz.). Stosowanie innego blokera kanału wapniowego, nikardypiny, nie zyskało szerszego uznania, głównie z powodu zdecydowanie częstszych powikłań.

Koncepcja rozpuszczania skrzepów krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, jak najwcześniej po krwotoku, w zapobieganiu skurczowi naczyniowemu wydaje się mieć dobre podstawy teoretyczne. Nierandomizowane badania kliniczne oraz randomizowane ze ślepą próbą wykazały, że podanie 10 mg rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (r-tPA) jest postępowaniem bezpiecznym. Skuteczność w zmniejszeniu częstości skurczu naczyniowego jest mniejsza, niż by się można spodziewać, i ogranicza się głównie do przypadków masywnego krwotoku podpajęczynówkowego: gr. III wg Fishera.

U około 70% chorych ze skurczem objawowym można spodziewać się poprawy klinicznej po wykonaniu angioplastyki: rozszerzenia zwężonych odcinków tętnic podstawy przy użyciu technik wewnątrznaczyniowych. Okno terapeutyczne wynosi od 6 do maksimum 12 godz. od wystąpienia objawów klinicznych. Przy użyciu balonu można rozszerzyć tylko proksymalne odcinki tętnic podstawy, dlatego też łączy się często angioplastykę z dotętniczym podaniem przez mikrocewnik papaweryny w celu rozszerzenia tętnic obwodowo. Niektórzy autorzy kwestionują rzeczywistą skuteczność tej metody postępowania.

Badania eksperymentalne pokazują, że stosowanie preparatów magnezu redukuje skurcz naczyniowy oraz zmniejsza zakres udaru niedokrwiennego w doświadczalnym krwotoku podpajęczynówkowym. Wyniki pierwszych randomizowanych badań wskazują na skuteczność podawania siarczanu magnezu u chorych po krwotoku podpajęczynówkowym w zapobieganiu niedokrwieniu mózgu oraz wystąpieniu utrwalonych deficytów neurologicznych.

Duże wieloośrodkowe badania nad skutecznością syntetycznego 21-aminosteroidu (tirilazad) w leczeniu skurczu naczyniowego nie potwierdziły pozytywnego wpływu tej

terapii z wyjątkiem zmniejszenia śmiertelności w IV i V gr. po krwotoku przy zastosowaniu uznanych sposobów postępowania.

W różnych fazach badań klinicznych znajdują się nowe metody leczenia skurczu naczyniowego po krwotoku z tętniaka. Inhibitor kinazy proteinowej C i Rho kinazy podawany zarówno dożylnie, jak i dotętniczo zmniejsza częstość występowania objawowego skurczu naczyniowego. Skuteczność leczenia wymaga jednak dalszych badań klinicznych.

Podejmowane są próby kliniczne podawania tlenku azotu (NO) do płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez podawanie nitroprusydku sodu (donor NO) dokomorowo w najcięższych przypadkach klinicznych, gdy inne metody leczenia okazują się nieskuteczne. Te badania są we wczesnej fazie eksperymentu klinicznego.

Statyny są uznanym lekiem obniżającym poziom cholesterolu we krwi oraz poprawiającym funkcję śródbłonna. Jest to również grupa leków będących inhibitorami ADMA (*asymmetric dimethyl L-arginine*), która jest endogennym inhibitorem śródbłonkowej syntetazy NO. Opublikowane w drugiej połowie 2005 r. wyniki fazy II badań klinicznych nad skutecznością stosowania statyn w leczeniu skurczu naczyniowego, zmniejszenia deficytów neurologicznych w jego przebiegu i poprawy autoregulacji krążenia mózgowego potwierdzają obserwacje eksperymentalne, niemniej wymagają dalszych zaawansowanych badań klinicznych.