

---

# Új terápiás lehetőségek és kilátások a vasospasmus kezelésében

---

Dr. Pető Zoltán

2012

# SAH epidemiológia

- Az összes stroke 5 %-a SAH <sup>(1)</sup>
- 40 – 60 év között a leggyakoribb <sup>(1)</sup>
- Nők – férfiak arány 1.8 - 1 <sup>(1)</sup>
- Évente 30 000 eset (USA), de óriási szórás országok között (2.2 – 23 / 100000 lakos) <sup>(1, 2)</sup>

1: Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association

2: Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. Stroke. 2000;31:1054 –1061.

# A SAH rizikófaktorai

- Hypertonia <sup>(1)</sup>
- Dohányzás <sup>(1)</sup>
- Alkoholfogyasztás <sup>(1)</sup>
- Genetikai okok <sup>(1)</sup>
- Családban korábban előforduló SAH <sup>(2)</sup>

1: Kubota et al: Prevalence of risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results of a Japanese multicentre case control study for stroke. *Br J Neurosurg.* 2001;15:474–478.

2: Kissela et al.: Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke.* 2002;33:1321–1326.

# A SAH tünettana

- Ütésszerű fejfájás („életem legrosszabb fejfájása” élmény)
- Hányinger, hányás
- Megváltozott tudat
- Tarkókööttség
- Agyidegek érintettsége, góctünet

# A SAH kimenetele

A SAH-ot elszenvedettek 33 – 39 %-a meghal 28 napon belül  
(1,2)

A halál okait befolyásoló tényezők: (3,4)

1. Aneurysmából eredő okok (méret, hátsó scalai elhelyezkedés, morfológia)
2. Betegre visszavezethető okok (társbetegségek, kor, nem, vérzés mérete)
3. Intézményi okok (endovasculáris ellátás lehetősége, SAH-al kezelt betegek száma, felszereltség)

1. Harmsen P et al. Stroke incidence rates were unchanged, while fatality rates declined, during 1971–1987 in Göteborg, Sweden. *Stroke*. 1992;23:1410–1415.

2: Ingall TJ et al Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989;20:718–724.

3: Cross DT et al Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg*. 2003;99:810–817.

4: Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke*. 2000;31:111–117.

# A SAH mortalitásának okai <sup>(1, 2)</sup>

*Vasospasmus*

Intracerebralis NO szint csökkenése

Microvascularis thrombocytá aggregáció

Csökkent microvascularis perfúzió és megnövekedett és permeabilitás

1: Sehba et al Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006;28:381–398.

2: Sehba et al Effects of S-nitrosoglutathione on acute vasoconstriction and glutamate release after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1999;30:1955–1961.

# Vasospasmussal foglalkozó tanulmányok

**Table 1. Randomized Clinical Trials in Aneurysmal SAH: 1995 to 2006 (by Therapeutic Modality)**

Authors	Year	Therapy	n	Benefit
Van den Bergh et al <sup>415</sup>	2006	Aspirin	161	No less DIND
Hop et al <sup>416</sup>	2000	Aspirin	50	No improvement in 4-mo outcome
Schmid-Elsaesser <sup>409</sup>	2006	Magnesium	113	No better outcome than nimodipine
Wong et al <sup>176</sup>	2006	Magnesium	60	No better outcome
Van den Bergh et al <sup>409</sup>	2005	Magnesium	283	Less DCI and poor outcome
Veyna <sup>500</sup>	2002	Magnesium	40	No less clinical vasospasm
Molyneux et al <sup>185</sup>	2005	GDC	2143	Less mortality/epilepsy, more rebleeding
Molyneux et al <sup>258</sup>	2002	GDC	2143	Less mortality, better outcome
Koivisto et al <sup>259</sup>	2000	GDC	109	No improvement in 12-mo outcome
Vanninen <sup>501</sup>	1999	GDC	109	No improvement in 3-mo outcome
Vajkoczy et al <sup>425</sup>	2005	ET antagonist	32	Less incidence/intensity angiographic vasospasm
Shaw et al <sup>426</sup>	2000	ET antagonist	420	Trend to less DIND, no better outcome
Lynch et al <sup>426</sup>	2005	Statin (simvastatin)	39	Reduced incidence of clinical vasospasm
Tseng et al <sup>429</sup>	2005	Statin (pravastatin)	81	Less mortality, incidence of TCD vasospasm
Anderson <sup>502</sup>	2006	Hypothermia	1001	No neuropsychological benefit at 3 mo
Todd et al <sup>364</sup>	2005	Hypothermia	1001	No improvement in 3-mo outcome
Karibe <sup>503</sup>	2000	Hypothermia	24	Immediate CBF improvement
Hindman <sup>504</sup>	1999	Hypothermia	114	Improved outcome at 3 and 6 mo
Diringer <sup>505</sup>	2004	Normothermia	296	Reduced fever burden with catheter
Reinert et al <sup>427</sup>	2004	TD NTG	17	Raised CBF
Klopfenstein et al <sup>469</sup>	2004	Drain wean	81	No difference in shunted hydrocephalus
Wurm et al <sup>417</sup>	2004	Enoxaparin	117	No less TCD vasospasm
Siironen et al <sup>418</sup>	2003	Enoxaparin	170	No improvement in 3-mo outcome
Moro <sup>506</sup>	2003	Hydrocortisone	28	Improved sodium balance
Mori et al <sup>496</sup>	1999	Fludrocortisone	30	No improvement in 6-mo outcome
Mayer et al <sup>391</sup>	1998	5% Albumin	43	Improved sodium balance
Hamada <sup>507</sup>	2003	IT urokinase	110	Reduced symptomatic vasospasm
Findlay <sup>508</sup>	1995	IT rTPA	91	No decrease in angiographic vasospasm
Hillman et al <sup>140</sup>	2002	Tranexamic A	505	Reduced rebleeding, no effect on outcome
Roccos <sup>509</sup>	2000	Tranexamic A	462	Reduced rebleeding, no effect on outcome
Egge et al <sup>389</sup>	2001	Hypervolemia	32	No effect on clinical/TCD vasospasm
Lennihan et al <sup>385</sup>	2000	Hypervolemia	82	No less symptomatic vasospasm
Lanzino et al <sup>419</sup>	1999	Tirilazad (F-NA)	823	No improvement in 3-mo outcome
Lanzino et al <sup>420</sup>	1999	Tirilazad (F-E)	819	No improvement in 3-mo outcome
Haley et al <sup>421</sup>	1997	Tirilazad (NA)	897	No improvement in 3-mo outcome
Kassell et al <sup>422</sup>	1996	Tirilazad (E)	1015	No improvement in 3-mo outcome
Saito et al <sup>423</sup>	1998	Ebselen	286	No less DIND but improved outcome
Asano et al <sup>424</sup>	1996	Ebselen	162	Decreased incidence of DIND

37 tanulmány az elmúlt 15 évben

DIND indicates delayed ischemic neurological deficits; GDC, Guglielmi detachable coil; ET, endothelin; TD NTG, transdermal nitroglycerin; rTPA, recombinant tissue-type plasminogen activator; F-NA, female patient subgroup—North American cohort; F-E, female patient subgroup—European cohort; NA, North American cohort; and E, European cohort.

# A vasospasmus

- 30 – 70% az előfordulása SAH után <sup>(1, 2)</sup>
- Leggyakrabban 3 – 5 nappal SAH után kezdődik, és 2 – 4 hét alatt szűnik meg teljesen <sup>(1, 2)</sup>
- A SAH-ot túlélő betegek 50%-a később a vasospasmusban hal meg <sup>(3)</sup>

1: Heros RC et al Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol.* 1983;14:599–608.

2: Fisher CM et al Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm: the clinical manifestations. *Neurosurgery.* 1977;1:245–248.

3: Kassell NF et al Overall management of ruptured aneurysm: comparison of early and late operation. *Neurosurgery.* 1981;9:120–128.



# A vasospasmus okai

Haemoglobin lebomlása a következőket okozza:

- Szabadgyökök keletkezése
- Vazoaktív anyagok fölszabadulása (eikozanoidok, endotelin)
- Endotel dependens ér relaxáció akadályozása

Diringer MN: Subarachnoid hemorrhage: a multiple-organ system disease. *Crit Care Med* 2003, 31:1884-1885.



# A vasospasmus kezelése

# Hagyományos kezelések

- 3 H terápia
- Magnézium
- Nimodipine
- Statinok

SZTE

# 3 H kezelés kritikája

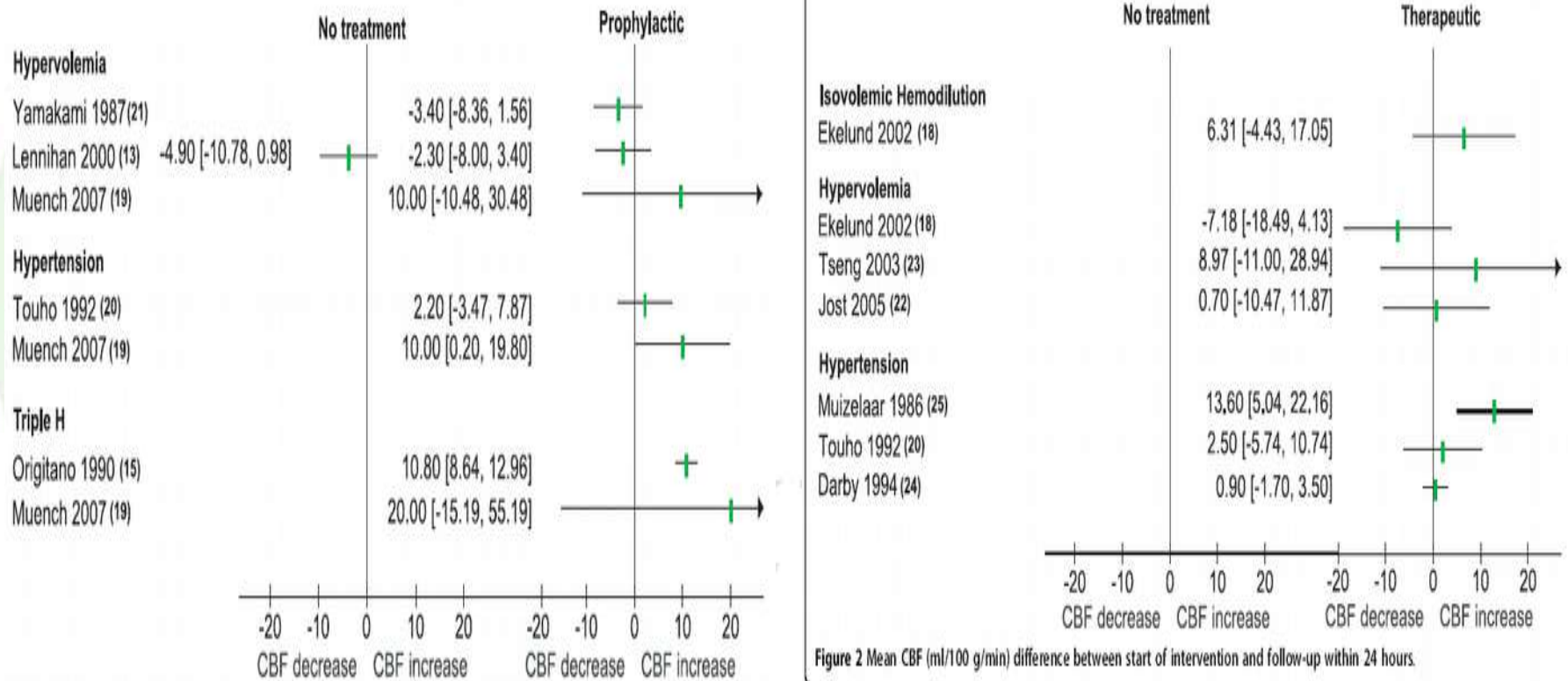


Figure 2 Mean CBF (ml/100 g/min) difference between start of intervention and follow-up within 24 hours.

# Melyik H a legfontosabb?

A CO emelése dobutaminnal javította a vasospasmus kimenetelét a phenylephrinnel és volumennel történő MAP emelésével szemben

Kim, et al Increases in Cardiac Output Can Reverse Flow Deficits from Vasospasm Independent of Blood Pressure: A Study Using Xenon Computed Tomographic Measurement of Cerebral Blood Flow Neurosurgery: November 2003 - Volume 53 - Issue 5 - pp 1044-1052

# Általános intenzív terápia

- Vércukor, elektrolit kontroll: A hypo-hyperglycaemia, elektrolit ingadozások elkerülése fontos az ischaemiás károsodások elkerülésére <sup>(1-3)</sup>
- Kontroll csoport híján nem várható nagy tanulmány ezek bizonyítására

1: Kraus JJ et al Critical care issues in stroke and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2002;24(suppl 1):S47–S57.

2: Claassen J et al Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2004;32:832– 838.

3: Dorhout et al Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003;61:1132–1133.

# Magnézium

- Cerebroprotektív szer <sup>(1)</sup>
- Magnézium 64 mmol/l/nap 14 napig <sup>(2)</sup>
- Cél: Magnézium szint 1 – 2 mmol/l között tartása
- Eredmények: csökkentette a késői ischaemiás károsodások előfordulását és javította a kimenetelt <sup>(2)</sup>
- További vizsgálatok kellene !

1: van den Bergh et al Role of magnesium in the reduction of ischemic depolarization and lesion volume after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2002;97:416–422.

2: van den Bergh et al Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2005;36:1011–1015.

# Magnézium és vasospasmus

FEATURES	Group I n=66	Group II n=61	Odds Ratio (CI 95%)	(p-value)
	%(n) - (CI 95%)	%(n) - (CI 95%)		
Vasospasm	20.0 (11) - (10.4 - 33.3)	51.9 (27) - (37.6 - 66.0)	0.23 (0.098 - 0.544)	0.0011
Mortality in 28 days	16.4 (9) - (7.8 - 28.8)	23.1(12) - (12.5 - 36.8)	0.65 (0.24 - 1.70)	0.3284

Figure 2 (abstract P344).

S Macedo, et al Magnesium use on prophylaxis of vasospasm morbidity and mortality rate in subarachnoid hemorrhage *Critical Care* 2010, 14(Suppl 1):P344 (doi: 10.1186/cc8576)



# Nimodipine

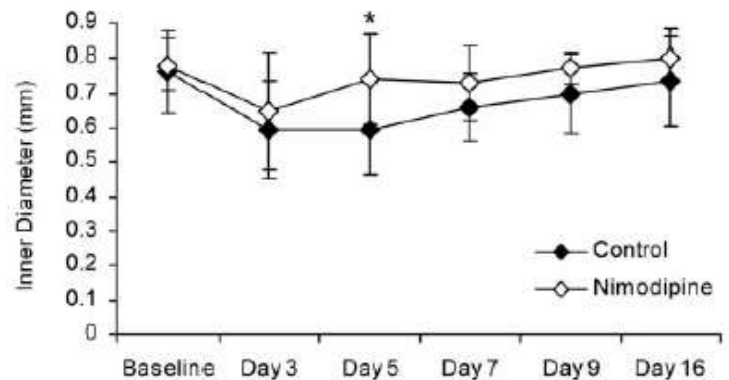
Napi 6 x 60 mg nimodipine csökkentette a halálozást és javította a kimenetelt (Class 1, A)

Allen GS, et al Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;308:619–624

Állatkísérletekben dinamikus CT vizsgálatok is bizonyították a hatásosságát

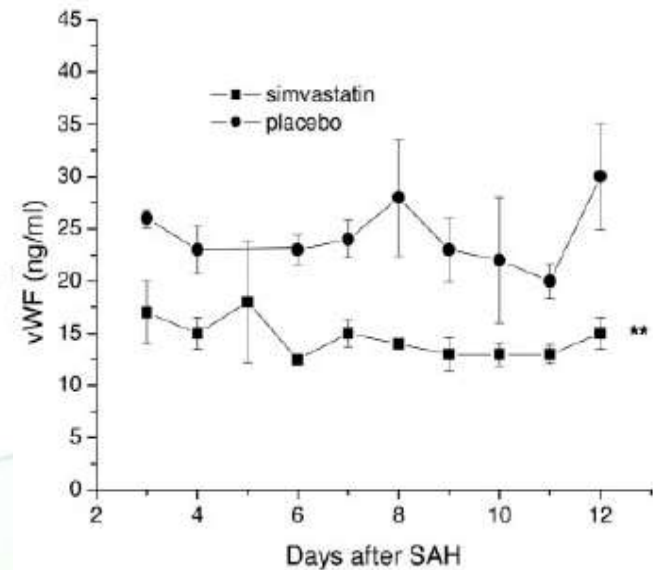
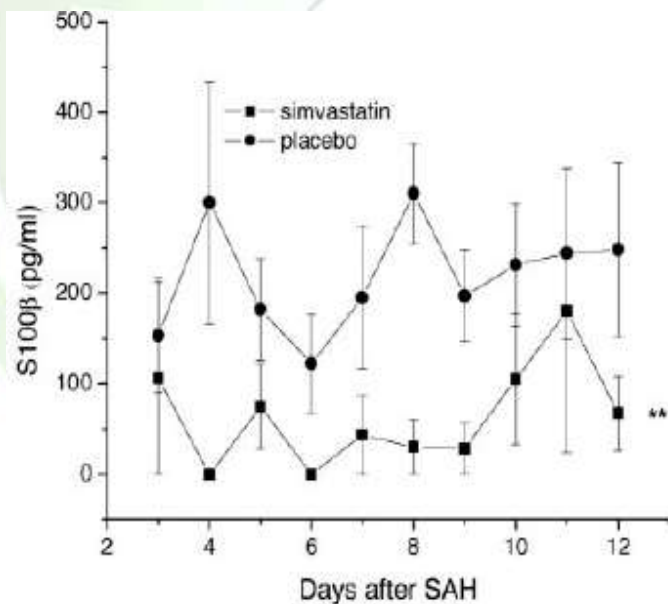
Neurological scores		
	Control	Nimodipine
Day 0	15 ± 4.3	12 ± 6.2
Day 3	11 ± 2.4	9 ± 4.8
Day 5*	9 ± 2.8	5 ± 2.3
Day 7	6 ± 2.4	5 ± 2.7
Day 9*	6 ± 0.6	3 ± 1.7
Day 16	5 ± 2.5	3 ± 2.6

**Note:**—Values are expressed as mean ± SD. \*Significant difference between groups ( $P < .05$ ).



# Statinok

- 80 mg/nap simvastatin 48 órán belül, vagy 40 mg pravastatin/nap a SAH után 72 órán belül elkezdve javította a kimenetelt és csökkentette a vasospasmus előfordulását



# Fejrázás + véralvadék kimosása lumbalis drainnel

*Summary of clinical outcome in both groups of patients\**

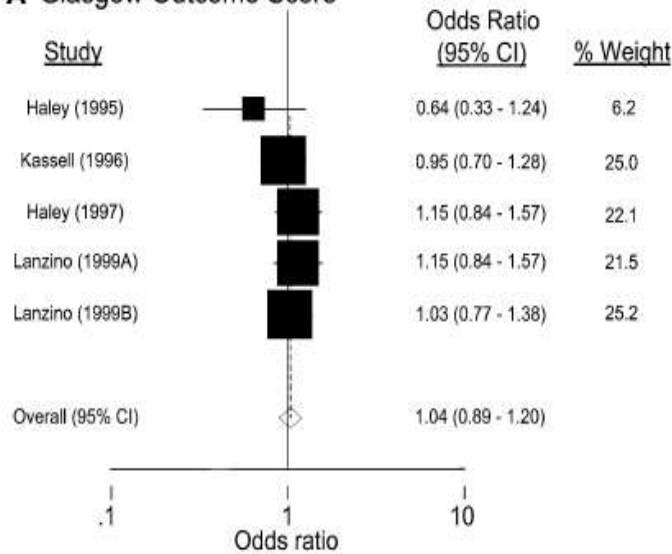
Outcome	No. of Patients (%)†		p Value
	Study Group	Control Group	
<b>GOS score at discharge</b>			<b>0.86</b>
1	4 (20)	2 (10)	
2	3 (15)	2 (10)	
3	5 (25)	6 (30)	
4	5 (25)	5 (25)	
5	3 (15)	5 (25)	
<b>mRS score at discharge</b>			<b>0.43</b>
0	1 (5)	0	
1	1 (5)	5 (25)	
2	1 (5)	3 (15)	
3	4 (20)	2 (10)	
4	2 (10)	1 (5)	
5	7 (35)	7 (35)	
6	4 (20)	2 (10)	
<b>3-mo FU mRS score</b>			<b>0.008</b>
0	5 (25)	0	
1	2 (10)	8 (40)	
2	2 (10)	1 (5)	
3	3 (15)	2 (10)	
4	3 (15)	2 (10)	
5	0	5 (25)	
6	5 (25)	2 (10)	
<b>6-mo FU mRS score</b>			<b>0.005</b>
0	7 (39)	2 (10)	
1	1 (5)	6 (30)	
2	4 (22)	1 (5)	
3	1 (5)	5 (25)	
4	0	0	
5	0	4 (20)	
6	5 (28)	2 (10)	

\* FU = follow-up; GOS = Glasgow Outcome Scale.

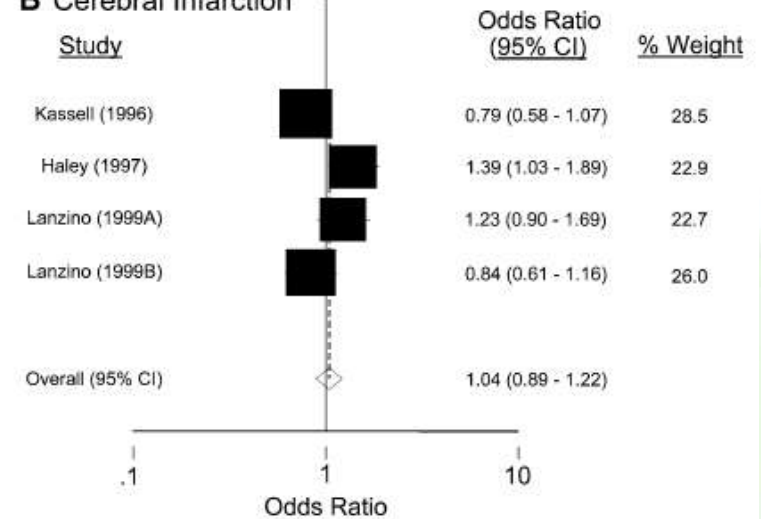
† Data are presented for patients available for follow-up.

# Tirilazad

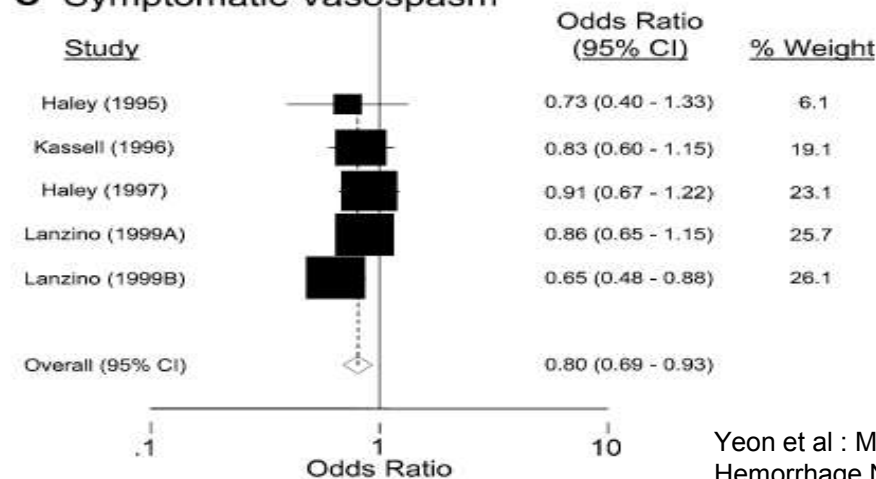
## A Glasgow Outcome Score



## B Cerebral Infarction



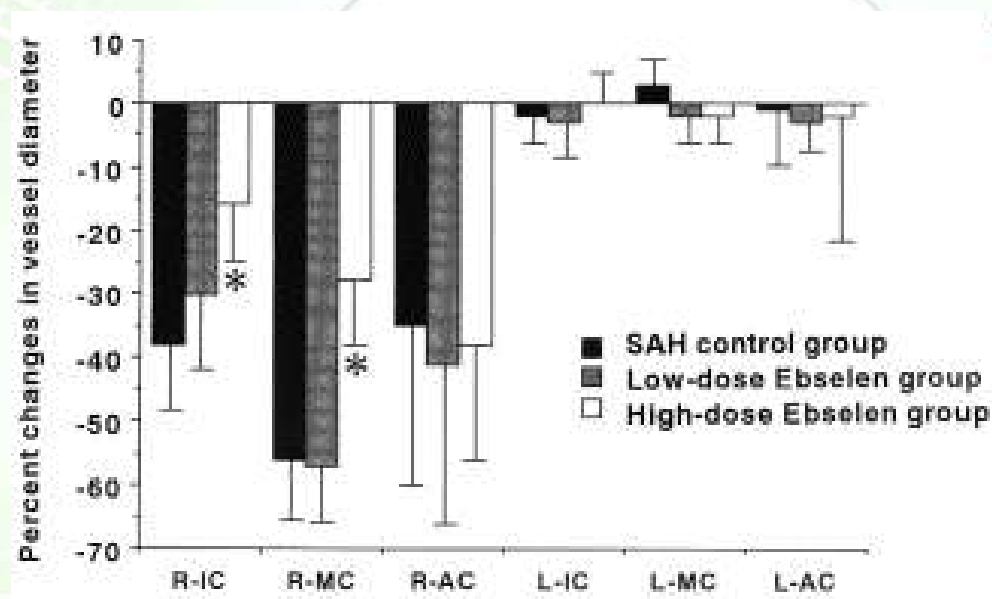
## C Symptomatic Vasospasm



ASA<sup>(1,2)</sup>, LMWH<sup>(3,4)</sup>, Tirilazad<sup>(5,6,7)</sup> Intraarteriális  
papaverin<sup>(8,9)</sup>, antifibrinolitikus kezelés<sup>(10)</sup>

Nem javítottak a betegség kimenetelén

# Ebselen (a szabad gyökök képződését akadályozza meg)



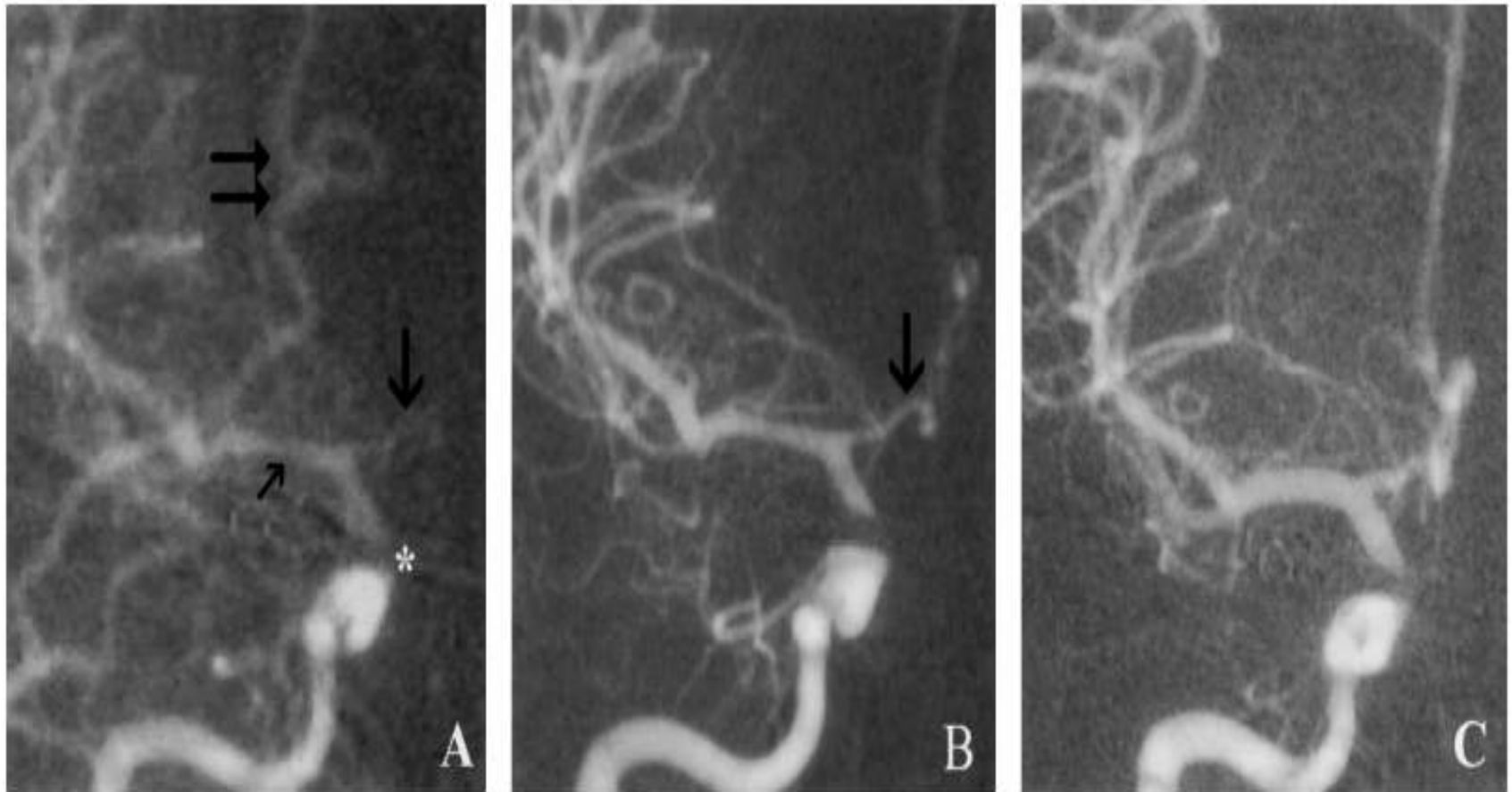
# Clazosentan (endothelin receptor antagonist)

- CONSCIOUS 1, 2 tanulmányok: a vasospasmus ígéretes csökkenését mutatták ki
- CONSCIOUS 3 folyamatban van

Macdonald R et al: Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occuring After Subarachnoid Hemorrhage (CONSCIOUS-1). Stroke 39: 3015-3021; 2008.

Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase IIa study. Journal of Neurosurgery 103, 9-17, 2005.

# Nitrátok



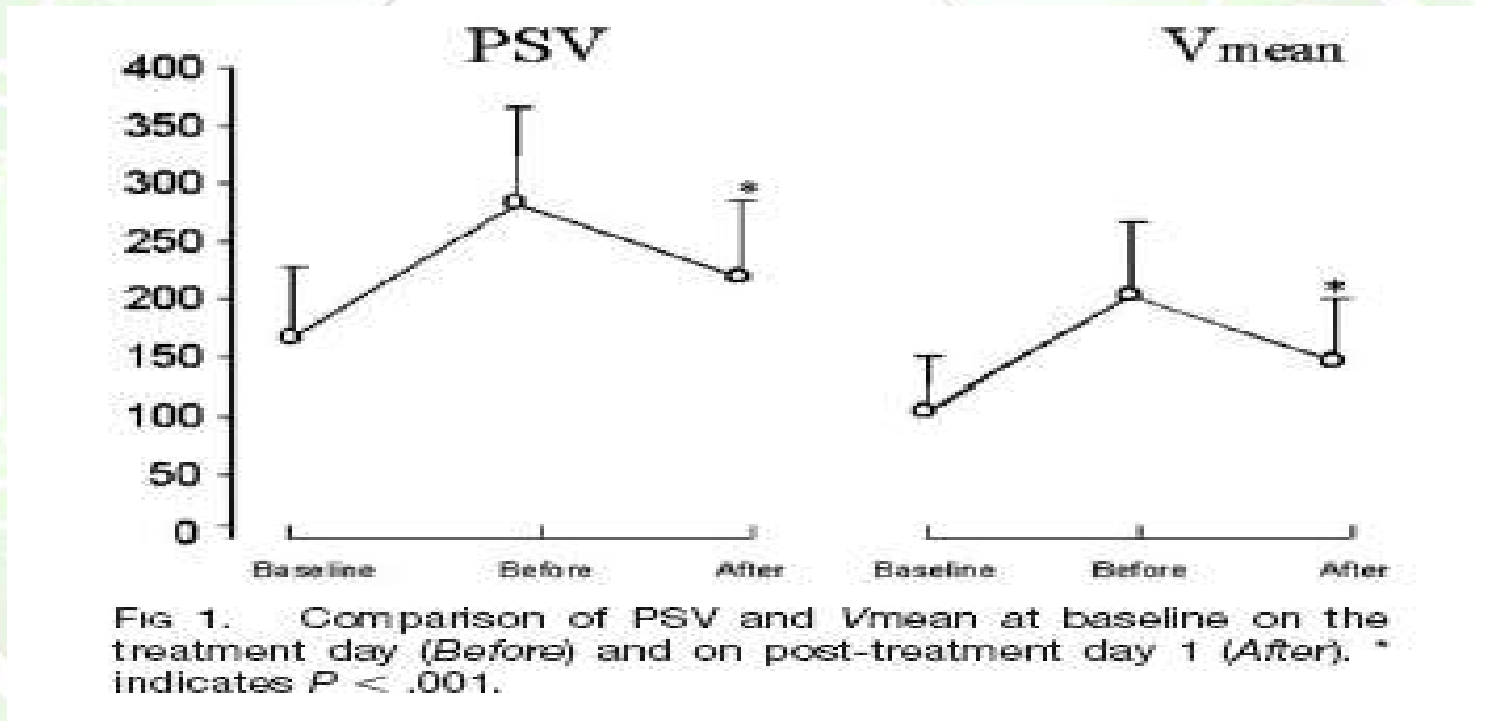


# Angioplastica / katéteres intervenció gyógyszeradagolással

- Szövődményes, nem mindenhol elvégezhető (1)
- Hatásos, főleg szelektíven intraarteriálisan adott nicardipine, nimodipine, verapamil, milrionnal együtt (2-4)

- 1: Higashida RT et al Intravascular balloon dilatation therapy for intracranial arterial vasospasm: patient selection, technique, and clinical results. *Neurosurg Rev.* 1992;15:89 –95.
- 2: Badjatia et al Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *Am J Neuroradiol* 2004, 25:819-826.
- 3: Feng L et al Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *Am J Neuroradiol* 2002, 23:1284-1290.
- 4: Biondi A et al Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *Am J Neuroradiol* 2004, 25:1067-1076.

# Szelektív intraarteriálisan adott nicardipine hatása agyi erek systoles csúcsáramlására



# Összefoglaló: a SAH komplex kezelése

- SAH tünetei jelentkezésekor

kiemelt sürgősségi betegút biztosítása

Korai, megfelelő diagnosztika (CT, LP)

Betegek megfelelő központban történő ellátása

Korai aneurysma ellátás, az aneurysma komplett elzárása

- Műtét alatt megfelelő monitorizálás

Hypovolaemia, hypotensio elkerülése a műtét alatt is

- Gyógyszeres kezelés:

Nimodipine, 3H kezelés (?)

- CSF drainage és ICP mérés + megfelelő CPP biztosítása

# Összefoglaló: a SAH komplex kezelése

- **Endovascularis eljárások:**  
ballon tágítás, gyógyszerek intraarteriális/intraventricularis adása (nicardipine, nimodipine, verapamil, NO donorok)
- **További ígéretes gyógyszerek:**  
statinok, MgSO<sub>4</sub>,
- **Kísérleti gyógyszerek:**  
clazosentan (Endothelin receptor antagonist), dapsone (glutamate receptor antagonist)



**Köszönöm a figyelmet!**