

Vliv subarachnoidálního podání nitroprusidu sodného na výskyt a potlačení vazospasmů u subarachnoidálního krvácení – prospektivní intervenční studie

Pachl J.¹, Haninec P.², Tencer T.¹, Mizner P.¹, Houšťava L.², Tomáš R.², Pažout J.¹, Fric M.¹, Bakalář B.¹, Waldauf P.¹

¹Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Neurochirurgická klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Abstrakt

Cíl studie: Cílem studie bylo stanovit vliv preventivního subarachnoidálního podání nitroprusidu sodného (SPN) na výskyt vazospasmů a léčebného efektu jeho subarachnoidální aplikace u již vzniklých vazospasmů.

Typ studie: Prospektivní intervenční studie.

Název a sídlo pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace a Neurochirurgická klinika UK, 3. LF a FNKV, Praha.

Metodika: Do studie byli zařazeni nemocní indikovaní k neurochirurgické intervenci pro netraumatické subarachnoidální krvácení (klasifikace Hunt-Hess I-IV). V pooperačním období byli všichni řízeně ventilováni a zajištěni podle doporučení 3-H protokolu rozšířeného o blokátor kalciových kanálů. Preventivní aplikace SPN byla zajištěna katétreem zavedeným peroperačně do subarachnoidálního prostoru v iniciální dávce 1 mg. O frekvenci jeho dalšího podávání rozhodovala dynamika změn respiračních parametrů mozkové tkáně sledovaná v oblasti zájmu multiparametrovým senzorem (Codman Neurotrend™) a změny rychlostí průtoku krve zjištěné na tepnách circulus arteriosus Willisii transkraniální dopplerovskou ultrasonografií (TCDU).

Výsledky: Celkově bylo zařazeno 17 pacientů (M/Ž: 11/6) ve věku 27–77 let ($x = 52,94$; $s = 11,34$). Ani v jednom případě nedošlo ke vzniku mozkového infarktu, který by byl prokazatelný klinicky či počítačovou tomografií. Všichni postižení onemocnění přežili. Výskyt vazospasmu byl zaznamenán u 3 pacientů.

Závěr: Preventivní aplikace SPN do subarachnoidálního prostoru je podle našich výsledků perspektivní léčebnou metodou. Její účinnost může být prověřena pouze vyšším počtem hodnocených pacientů. Léčebná aplikace vyžaduje podstatné zvýšení frekvence jednotlivých dávek a její efekt zatím nelze s konečnou platností vyhodnotit.

Klíčová slova: oxid dusnatý – nitroprusid sodný – subarachnoidální aplikace – mozkový vazospasmus – subarachnoidální krvácení – preventivní léčba

Abstract

The Influence of Sodium Nitroprusside Administration on the Occurrence and Abolition of Vasospasms in Subarachnoid Haemorrhage: a Prospective Interventional Study

Objective: The aim of the study was to evaluate the effect of preventive and therapeutic use of subarachnoid sodium nitroprusside (SNP) administration in patients with non-traumatic subarachnoid haemorrhage (SAH) in the condition of a multimodal brain tissue monitoring.

Design: Prospective interventional study.

Setting: Depts. of Anaesthesiology/CCM and Neurosurgery, Charles University, the 3rd Faculty of Medicine, Prague.

Material and Methods: All consecutive adult patients admitted in the period 2000–2003 with non-traumatic SAH, Hunt-Hess grade I–IV indicated for neurosurgical intervention were enrolled to the study. In the post-operative period they were treated by controlled mechanical ventilation and a triple-H protocol with a calcium channel blocker. The subarachnoid preventive dose of SNP was administered as a standard medication (initial dose of 1 mg) by a catheter inserted to the basal cistern during the neurosurgical procedure. The timing of following doses was directed by dynamic changes of respiratory parameters of the brain tissue in the region of interest assessed by the Neurotrend™ Multiparameter Sensor and changes of a blood flow velocity on the level of the Willisii circuit measured by the transcranial doppler ultrasonography.

Results: 17 patients were enrolled to the study (M/F 11/6, age 27–77 yrs, $x = 52.94$, $SD = 11.34$), all survived. No brain infarction developed in studied groups. The increase blood flow velocity was found in three patients.

Conclusion: The preventive subarachnoid use of the SNP in the bolus dose of 1 mg into the basal cisterns is a perspective preventive strategy. Its efficacy has to be proved on a greater number of patients in the future. The multimodal brain tissue monitoring enables the low-dose titration of the SNP therapy. The therapeutic use of the SNP requires the increase of the application rate.

Key words: nitric oxide – sodium nitroprusside – subarachnoid administration – cerebral vasospasm – subarachnoid haemorrhage – preventive treatment

Úvod

K rozvoji symptomatického chronického posthemoragického vazospasmu dochází u více než poloviny pacientů s netraumatickým subarachnoidálním krvácením. U jedné třetiny z nich se rozvíjí symptomatická ischemie. Dvacet procent takto postižených trpí permanentním neurologickým postižením nebo umírá [1, 2]. I v dnešní době lze etiopatogenezi vzniku vazospasmu považovat za nejasnou. Přesto výsledky studií z posledních let podporují hypotézu, že vazospasmus je navozen vznikem nerovnováhy mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními působky [4, 6, 7]. K dispozici jsou kontroverzní výsledky experimentálních studií, které byly zaměřeny na sledování účinku intratekálně podaných donorů oxidu dusnatého, zvláště nitroprusidu sodného (SNP) [3, 5, 7, 10]. Doposud byla strategie používání nitroprusidu sodného léčebná, byl tedy použit až v době vzniku vazospasmu prokázaného angiograficky či transkraniální dopplerovskou ultrasonografií (TCDU) při vzniklém neurologickém deficitu.

Cílem studie bylo stanovit vliv preventivního subarachnoidálního podání nitroprusidu sodného na výskyt vazospasmů a léčebný efekt jeho subarachnoidální aplikace u vazospasmů již vzniklých. Druhotným cílem bylo zjistit přínos multimodálního intraparenchymatálního monitorování mozkové tkáně v tzv. oblasti zájmu pro diagnostiku postižení a sledování efektu léčby.

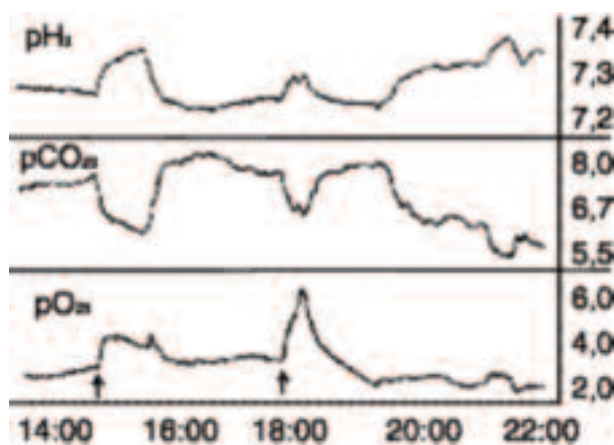
Materiál a metoda

Prospektivní otevřená intervenční studie probíhala na dvou univerzitních klinikách: Klinice anesteziologie a resuscitace a Neurochirurgické klinice 3. LF UK ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady v letech 2000–2003. Po schválení protokolu studie Etickou komisí 3. LF UK a získání informovaného souhlasu nejbližších příbuzných nebo souhlasu ošetřujícího lékaře byli do studie postupně zařazeni nemocní splňující následující kritéria: angiograficky prokázané aneurysma, přítomnost subarachnoidálního krvácení, neurochirurgická intervence a porucha vědomí podle Huntovy-Hessovy klasifikace stupně I–IV. Vyřazeni byli pacienti asymptomatictí, pacienti s již vzniklým mozkovým infarktem a pacienti s poruchou vědomí V. stupně Huntovy-Hessovy klasifikace.

U pacientů zařazených do studie byl sledován jejich věk, pohlaví, porucha vědomí, lokalizace aneurysmatu, doba intraparenchymatálního monitorování, délka podávání nitroprusidu sodného, CT nález – Fischer scale, výskyt vazospasmů, výskyt mozkového infarktu a kvalita přežití po 28 dnech ode dne neurochirurgického výkonu. U pacientů indikovaných

k léčebné aplikaci SNP byla sledována celková dávka SNP v miligramech.

V celkové anestezii byl v průběhu operace zaveden katétr do subarachnoidálních prostor v oblasti bazálních cisteren k aplikaci nitroprusidu sodného a drenáži mozkomíšního moku. Na konci operačního výkonu bylo do mozkové tkáně v povodí operované tepny zavedeno multimodální čidlo ke sledování tkáňové tenze kyslíku, oxidu uhličitého, pH a teploty (Codman Neurotrend™ Multiparameter Sensor). Doba podávání nitroprusidu sodného v dávce 1 mg byla plánována maximálně na období 12 dnů, s minimální frekvencí 1krát za 24 hodin. Fyziologický roztok podávaný do subarachnoidálního katétru obsahoval 1 mg SNP v jednom mililitru. Po podání 1 ml následovalo propláchnutí katétru 4 ml fyziologického roztoku, aby se nitroprusid sodný dostal do tzv. oblasti zájmu (ROI – region of interest). Po jeho podání byl katétr na 15 minut uzavřen, aby se zabránilo zpětnému odtoku. Zkrácení intervalu na šestihodinový bylo indikováno v případech, kdy se po předchozí aplikaci zvýšila parciální tenze kyslíku v mozkové tkáni ($P_{ti}O_2$) nebo se snížila tkáňová parciální tenze oxidu uhličitého ($P_{ti}CO_2$); v obou případech muselo být snížení o více než 10 % (obr. 1). Pokud první nebo kterákoliv další aplikace nitroprusidu sodného vedla k poklesu $P_{ti}O_2$ a zvýšení $P_{ti}CO_2$ o více než 10 %, byl interval prodloužen na maximální, tedy 24hodinový. Pooperační léčba probíhala podle 3-H protokolu navozením hypertenze s cílovou hodnotou středního arteriálního tlaku 110 torrů a hypervolémie s centrálním žilním tlakem 10–12 torrů, eventuálně



tlakem v zaklínění a. pulmonalis 15–18 torrů.

Obr. 1. Zobrazeny trendy parciální tenze kyslíku, oxidu uhličitého a pH v mozkové tkáni

Šipky označují dobu aplikace 1 mg nitroprusidu sodného do subarachnoidálního prostoru. Navýšení hodnot parciální tenze kyslíku a snížení hladin oxidu uhličitého svědčí pro příznivé ovlivnění perfuze tkáně donorem oxidu dusnatého. Tato reakce je indikací k jeho dalšímu podávání.

Hemodiluce byla korigována k cílovým hodnotám hematokritu 0,35. Blokátor kalciových kanálů nimodipin byl kontinuálně podáván v dávce 15–30 µg/kg/hod.

Při kontinuální analgosedaci (morfin/midazolam) a umělé plicní ventilaci byly u všech pacientů se zavedeným nitrokomorovým katétrelem sledovány hodnoty nitrolebního a mozkového perfuzního tlaku. O jeho zavedení rozhodl neurochirurg během operace. Vyšetření transkraniální dopplerovskou ultrasonografií (TCDU) se provádělo v pooperačním období minimálně ve 12hodinovém intervalu. Při dosažení hodnot poruchy vědomí (GCS vyšší než 13), normálním TCDU nálezů a stabilitě dalších systémových funkcí bylo možné ukončit terapii SNP a teprve potom analgosedaci a zahájit odvykání pacienta od ventilátoru.

Indikací k léčebnému použití nitroprusidu sodného bylo:

a) Zhoršení neurologického nálezu o 2 body Glasgowské klasifikace poruch vědomí (Glasgow Coma Scale – GCS) a/nebo nově vzniklá ložisková neurologická symptomatologie, v obou případech s průkazem známek vazospasmu TCDU. Dále potom CT vyšetření mozku svědčící pro nepřítomnost mozkového infarktu před zahájením terapie SNP [12].

b) Při hluboké analgosedaci bylo indikací SNP léčby navýšení hladin oxidu uhličitého v mozkové tkáni nad 60 torrů spojené s poklesem tkáňové tenze kyslíku pod 15 torrů, průkaz známek vazospasmu TCDU.

Deskriptivní statistické vyhodnocení – s ohledem na velikost souboru – bylo provedeno v programu Microsoft Excell.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkově 17 pacientů, šest z nich mělo ještě před operačním výkonem intracerebrální hematom. V tabulce 1 jsou zaznamenány sledované údaje 16 pacientů, kteří podstoupili protokol preventivní aplikace nitroprusidu sodného, v tabulce 2 uvádíme charakteristiku pacientů se vzniklým vazospasmem, kteří podstoupili léčebnou aplikaci SNP. V souboru s preventivní aplikací SNP byl průměrný věk pacientů 53 let, $SD \pm 11,2$; muži byli zastoupeni 62,5 %; průměrné H-H skóre 3, $SD \pm 1,26$; průměrná délka multimodální monitorování byla 5,9 dne, $SD \pm 3,3$; průměrná délka podávání SNP ve dnech byla 5,5, $SD \pm 3,0$. Aplikace SNP a multimodálního monitorování mozkové tkáně (MMM) u nemocných se závažněji probíhajícím onemocněním byla delší než u pacientů s lehčím průběhem (H-H IV., SNP = 7,85 dne; $SD = 2,67$ proti H-H I.–III., SNP = 3,66 dne, $SD = 2,12$). Léčebná aplikace SNP byla použita u třech nemocných, přitom dva z nich podstoupili před tím i protokol s preventivním zaměřením (tab. 2). Ve všech případech byl vazospasmus potvrzen sonograficky, v jednom případě upozornilo na vznikající perfuzní

poruchu intraparenchymatózní multimodální monitorování. Všichni pacienti akutní fázi onemocnění přežili (mortalita 28. den = 0). Ani v jednom případě nedošlo k rozvoji mozkového infarktu. Nejvyšší celková dávka nitroprusidu sodného byla zaznamenána při léčebné aplikaci a dosáhla 47 mg.

Diskuse

Efekt protokolů uplatňovaných v léčbě vazospasmů u pacientů se subarachnoidálním krvácením se srovnává velmi obtížně. V literatuře existují důkazy o tom, že prognóza nemocných je ovlivňována umístěním prasklého aneurysmatu, přítomností intracerebrálního hematomu, iniciálním stupněm poruchy vědomí, rozsahem krvácení zobrazeného počítačovou tomografií, komplikujícími onemocněními atd. Protokol naší pilotní studie se liší oproti ostatním tím, že jako první zavádí subarachnoidální aplikaci nitroprusidu sodného v preventivní indikaci, stejně tak i intraparenchymatózní multimodální monitorování mozkové tkáně v povodí tepny s klipovaným aneurysmatem. Vliv nitroprusidu sodného na mozkovou perfuzi u experimentálně vyvolaného subarachnoidálního krvácení byl dosud studován pouze v podmínkách systémové aplikace SNP [13].

Do prospektivní intervenční studie bylo od roku 2000 do 2003 zařazeno 17 pacientů. V 16 případech byla využita preventivní aplikace nitroprusidu sodného, celkově ve třech případech byl testován léčebný efekt subarachnoidální aplikace při vazospasmu. Do skupiny s preventivní aplikací (tab. 1) byli zařazeni nemocní se stupněm poruchy vědomí podle Huntovy-Hessovy klasifikace I.–IV. V šesti případech šlo o nemocné s intracerebrálním krvácením, jehož lokalizace a rozsah mohly zkreslovat výsledek terapie v parametru kvality přežití. Délka intraparenchymatózního monitorování byla nepřímou limitována dobou umělé plicní ventilace v pooperačním období. V případě příznivého neurologického nálezu (GCS 14–15) byla řízená ventilace ukončena společně s hlubokou analgosedací zajišťující toleranci bolusových dávek nitroprusidu sodného. Před mobilizací pacienta po extubaci a po odeznění analgosedace bylo třeba intraparenchymatózního monitorování ukončit. K ukončení monitorování vedla ve třech případech také dislokace čidla při manipulaci s nemocným, v jednom případě šlo pravděpodobně o jeho technické selhání. Délka podávání nitroprusidu sodného proto vykazuje velký rozptyl. Rozhodující význam pro strategii vazodilatační léčby v naší studii měla reakce na podání nitroprusidu sodného. Pokud došlo k nárůstu tenze kyslíku a poklesu tenze CO_2 , byl tento efekt hodnocen jako příznivý a v aplikaci se pokračovalo. Pokud však nastal vzestup CO_2 a pokles tenze kyslíku, interval mezi aplikacemi SNP jsme prodloužili na 24 hodin. Tím jsme zachovali možnost zjišťovat reaktivitu moz-

Tabulka 1. Základní data pacientů s preventivní aplikací SNP

Pacient č.	Věk	Pohlaví	Lokalizace aneurysmatu + další mozkové postižení	H-H skóre [stupeň]	MMM [počet dnů]	SNP [počet dnů]	Lokalizace katétru	GOS (28. den)
1.	48	F	ACM bilaterálně SAH	IV	10	10	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren	5
2	55	M	ACI I. dx., SAH	IV	8	11	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren	4
3	57	F	ACM I. sin + hematom frontálně I. sin, SAH.	IV	11	8	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren	3
4	46	M	ACoA + hematom frontobazálně I. sin. + hemocefalus, SAH	IV	10	5	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren	5
5	77	F	ACI I. dx. + SAH v bazálních cisternách	III	2	2	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren + III. komora	5
6	27	M	AcoA + intracerebrální hematom frontálně I. sin. SAH	III	6	6	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren + III. komora	5
7	57	M	ACoA + SAH v bazálních cisternách	II	3	2	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren + III. komora	5
8	54	M	ACoA + SAH v bazálních cisternách	I	3	1	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren + III. komora	5
9	64	M	ACoA + hematom frontálně bilaterálně SAH	I	8	5	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren + III. komora	3
10	70	M	ACoA + masivní SAH	III	4	5	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren	4
11	48	M	ACM I. sin + SAH, expanzivní intracerebrální hematom	IV	10	4	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren + III. komora	2
12	57	F	ACM I. dx. + masivní SAH bilaterálně	IV	7	7	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren + III. komora	5
13	44	F	ACM I. dx + ACM I. sin + ACoP I. sin. + SAH v Sylviově brázdě, I. dx., edém	III	1	1	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren	5
14	51	M	ACoA + SAH v bazálních cisternách	IV	3	10	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren	3
15	61	F	ACM I. dx. + SAH v bazálních cisternách	III	7	5	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren + III. komora	3
16	46	M	AcoA, SAH hematom frontálně I. sin.	II	2	6	subarachnoidální prostor v oblasti bazálních cisteren	5

Tabulka 2. Základní data pacientů s terapeutickým podáním SNP

Pacient č.	Věk	Pohlaví	Lokalizace aneurysmatu + další mozkové postižení	H-H skóre [stupeň]	MMM [dny]	SNP aplikace [dny] Celková dávka [mg]	Lokalizace katétru	GOS [28. den]
1	46	M	ACoA, SAH hematom frontálně l. sin.	II	2	6 dnů 15 mg	subarachnoidální prostor oblast bazálních cisteren	5
2	49	M	ACI l. sin. při odstupu ACoP, SAH	I	0	3 dny 47 mg	subarachnoidální prostor oblast bazálních cisteren	5
3	27	M	ACoA + intracerebrální hematom frontálně l. sin., SAH	III	6	6 dnů 44 mg	subarachnoidální prostor oblast cisteren + III. komora	5

Legenda ke zkratkám v tabulkách 1 a 2:

ACI –arteria carotis interna; ACM – arteria cerebri media; ACoA – arteria communicans anterior; ACoP – arteria communicans posterior, M – muž, F – žena.

H-H skóre – Hunt-Hess score [Hunt, W. E., Hess, R. M., 1968]:

I – bez příznaků nebo lehké bolesti hlavy,

II. – střední nebo silné bolesti hlavy, opozice šije, projevy parézy hlavových nervů,

III. – zmatenost nebo ospalost, nebo mírné ložiskové nálezy,

IV. – sopor nebo hemiparéza,

V. – kóma, moribundní pacient a/nebo decerebrační rigidita.

MMM – multimodální monitorování (Neurotrend); SAH – subarachnoidální krvácení; SNP – nitroprusid sodný.

GOS – Glasgow Outcome Scale [Jennett B., 1975]:

1 – úmrtí,

2 – přetrvávající vegetativní stav,

3 – těžká invalidita mentální a/nebo fyzická, závislost na pomoci druhých v denních aktivitách,

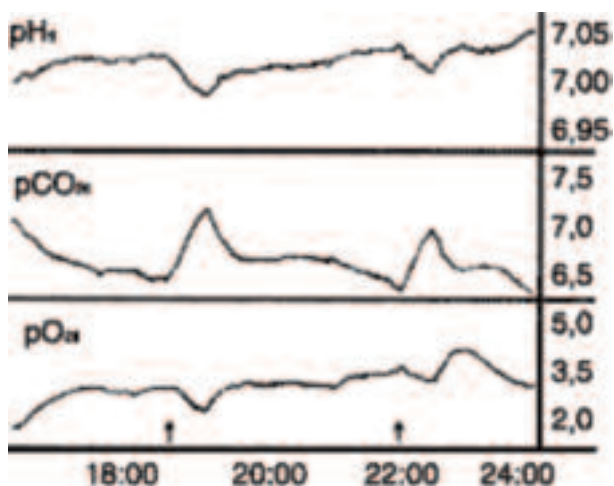
4 – střední invalidita, pacient nezávislý ve svých denních aktivitách na pomoci druhých,

5 – uzdravení, pacient však může mít lehký neurologický a/nebo psychologický deficit.

kové perfuze v jednodenním intervalu. Je třeba říci, že ani v jednom případě nedošlo v mozkové tkáni v souvislosti s aplikací SNP k poklesu parciální tenze kyslíku pod 15 torrů, jenž by potencionálně ohrožoval pacienta. Efekt subarachnoidální aplikace nitroprusidu sodného v humánní medicíně testoval Pathak [11]. Preventivní aplikace však byla v jeho studii indikována teprve při zjištění nárůstu rychlosti krevního proudu cestou TCDU. Protokol naší studie však počítal s aplikací SNP jako se standardní preventivní terapií. Její indikace má zcela specifickou charakteristiku titrační léčby, která je podmíněna multimodálním monitorováním zohledňujícím reakci mozkové tkáně na podání nitroprusidu, a snižující tak potencionální rizika jeho toxicity z předávkování. Vznikající vazospasmus nelze tímto způsobem identifikovat v případech, kdy jeho lokalizace není v povodí operované cévy. V této souvislosti zvláště zdůrazňujeme nezastupitelnou roli TCDU pro odhalení perfuzní poruchy. Můžeme také potvrdit již publikované výsledky z experimentální studie na zvířatech [9], že tkáňová hyperkapnie je citlivějším ukazatelem poruch či úprav perfuze mozkové tkáně než parciální tenze kyslíku. Fluktuaci tenze kyslíku však nelze podceňovat. Je s podivem, že v době vazospasmu nebylo možné dosáhnout zvýšení parciální tenze kyslíku v mozkové tkáni navýšením frakce kyslíku (FiO_2) ve směsi plynů při umělé plicní ventilaci, stejně tak i při sonografickém nálezu mozkového edé-

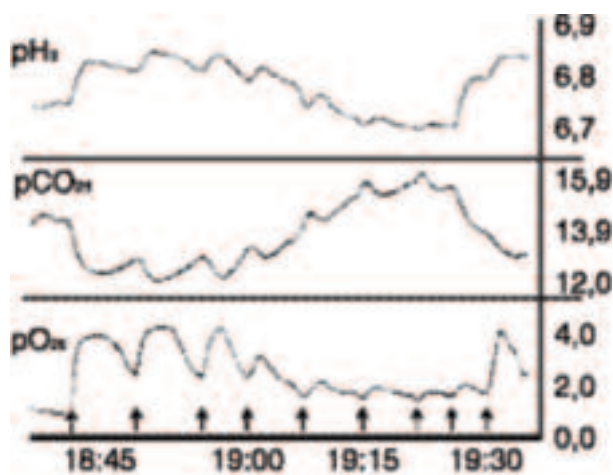
mu. Při subarachnoidální aplikaci bylo dávkování nitroprusidu sodného v naší studii podstatně nižší ve srovnání s některými již publikovanými výsledky s intraventrikulární aplikací [8]. Nižší spotřebu SNP lze vysvětlit dodáním účinné vazodilatační látky přímo k velkým cévám Willisova okruhu a titračním podáváním účinné látky. Vazospasmus byl diagnostikován ve skupině s preventivní aplikací ve dvou případech.

První pacient (pacient č. 6 v tabulce 1, pacient č. 3 v tabulce 2) se dostal do neurochirurgické péče opožděně, tj. 6 dnů od začátku příznaků (bolesti hlavy, vertigo, nevolnost). Třetí pooperační den byly zachyceny intraparenchymatózním senzorem ischemické hodnoty parciální tenze kyslíku ve tkáni pod 11 torrů, hyperkapnie nad 100 torrů a acidóza s pH 6,7. Průběh změn zaznamenaných intraparenchymatózním čidlem při léčebné aplikaci SNP zachycuje obrázek 2. K ovlivnění perfuzní poruchy bylo třeba opakovaných bolusových dávek SNP, v celkové dávce 44 mg. Transkraniální ultrasonografií byla v této fázi zjištěna maximální rychlost průtoku na *a. cerebri media* v hloubce 55 mm $Q_{peak} = 238$ cm/sec, se středním průtokem $Q_{mean} = 190$ cm/sec, pulsatilní index P. I. = 0,5. Dalším kontrolním sonografickým vyšetřením po 12 hodinách byly zjištěny hodnoty, které svědčily pro potlačení vazospasmu (maximální rychlost průtoku $Q_{peak} = 155$ cm/sec, se středním průtokem $Q_{mean} = 126$ cm/sec, a P. I. = 0,45). Zvláštní zkušeností z to-



Obr. 2. Zobrazeny trendy parciální tenze kyslíku, oxidu uhličitého a pH v mozkové tkáni

Šipky označují dobu aplikace 1 mg nitroprusidu sodného do subarachnoidálního prostoru. Snížení hodnot parciální tenze kyslíku a zvýšení hladin oxidu uhličitého svědčí pro nárůst zkratu. Tento náález je indikací k prodloužení intervalu aplikace donoru oxidu dusnatého.



Obr. 3. Zobrazeny trendy parciální tenze kyslíku, oxidu uhličitého a pH v mozkové tkáni

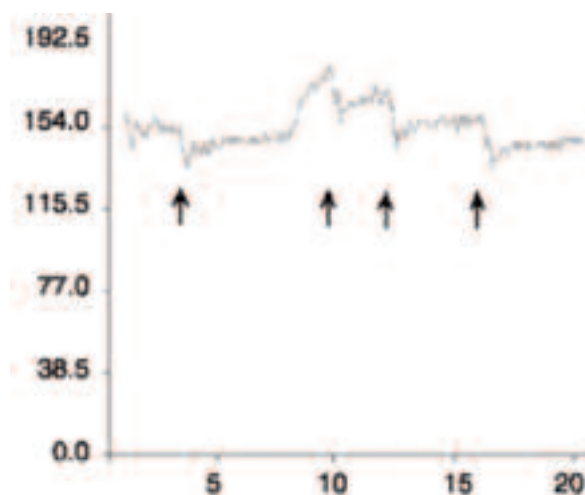
Šipky označují dobu aplikace 1 mg nitroprusidu sodného do subarachnoidálního prostoru. Je znázorněn příznivý vliv vazodilátoru na perfuzi mozkové tkáně. Efekt je krátkodobý a k zvládnutí tkáňové hypoxie a hyperkapnie jsou třeba opakované aplikace v krátkých časových intervalech.

hoto případu bylo zjištěno, že vzestup parciální tenze oxidu uhličitého v mozkové tkáni ($P_{ti}O_2$), a stejně tak i pokles $P_{ti}O_2$ byly provázeny normálním TCDU nálezem 24 hodin před diagnostikovaným vazospasmem.

Druhý pacient (č. 16 v tabulce 1, č. 1 v tabulce 2) byl indikován k operačnímu výkonu po 12 dnech bolestí hlavy. Při jejich progresi byl přijat na neurologickou kliniku a ještě týž den na neurochirurgickou kliniku s již angiograficky diagnostikovaným subarachnoidálním krvácením z aneurysmatu na *a. communicans anterior*. Stejně tak byl zjištěn i vazospasmus na levé *a. cerebri anterior*. Kontrolní vyšetření TCDU druhý pooperační den potvrdilo náález vazospasmů na *a. cerebri media* oboustranně a levé na *a. cerebri anterior*. V této době byl podáván nitroprusid sodný v 6hodinových intervalech. Do konce 3. dne vazospasmy ustoupily na základě výsledků získaných TCDU. Pacient byl extubován 5. pooperační den.

Je třeba upozornit na to, že u obou uvedených nemocných byla zahájena preventivní terapie nitroprusidem sodným již v době reálného rizika vzniku vazospasmů, tedy po 48–72 hodinách od vzniku krvácení.

U pacienta č. 2 (tab. 2) byla použita pouze léčebná subarachnoidální aplikace nitroprusidu sodného, protože nesplňoval kritéria k zařazení do skupiny s preventivní aplikací. Známky vazospasmu zjištěné TCDU vznikly společně s klinickou symptomatologií výrazného zhoršení stavu vědomí na úrovni soporu 6. pooperační den. Transkraniální dopplerovskou sonografií byly zjištěny známky maligního vazospasmu na levé *a. cerebri media* a na terminální části levé *a. carotis interna*. Léčba SNP byla zahájena při umělé plicní ventilaci a analgosedaci. Na základě hodnot získaných TCDU v podmínkách kontinuálního sledování byly opakovaně podávány 1mg dávky SNP.



Obr. 4. Kontinuální sledování průtoku transkraniální dopplerovskou sonografií

Zachyceno je skokové snížení rychlostí průtoku na *a. cerebri media* l. sin při opakovaných aplikacích nitroprusidu sodného do bazálních cisteren. Sledovaný časový interval: 20 minut. Rychlost průtoku je uvedena v cm/s na ose Y.

V počáteční fázi došlo k poklesům středních rychlostí z 204 cm/s na 140 cm/s. V krátkém intervalu několika minut opět nastal vzestup rychlostí na původní hodnoty. Bylo pokračováno v kontinuálním TCDU monitorování a podávání 1 mg SNP v jednohodinových intervalech. V dalších dnech byly zaznamenány rychlosti průtoku v rozmezí od 140–180 cm/s. K úpravě došlo 6. den od zjištěné alterace. Trend změn průtoku při počátečním podávání SNP je zobrazen na záznamu TCDU (obr. 3). Kontrolní vyšetření počítačovou tomografií neprokázalo vznik mozkevého infarktu. Porucha vědomí kvantitativního, později pouze kvalitativního charakteru zcela ustoupila.

Publikované výsledky upozorňují na zvýšení rizika vazospasmu při hodnotách pH_{ti} pod 7,0–6,7 a pCO_{2ti} nad 60 torrů [9]. Naše zkušenost u pacienta č. 6 (tab. 1) toto tvrzení podporují. Navíc lze spekulovat také o tom, že k poruchám perfuze může docházet na periférii pravděpodobně dříve, než jsou tyto změny zjistitelné TCDU na velkých cévách Willisova okruhu (obr. 4).

K nežádoucím účinkům terapie nitroprusidem sodným podávaným subarachnoidálně patří migrenózní bolesti hlavy provázené vegetativní symptomatologií včetně hypertenzní systémové reakce. Tato skutečnost byla hlavním důvodem k ukončení terapie u nemocných s příznivým pooperačním průběhem a časným ukončením umělé plicní ventilace. Podle našich zkušeností je tato terapie vhodná k použití ve fázi indikace komplexní resuscitační péče, zejména umělé plicní ventilace a analgosedace. Po skončení hluboké analgosedace je třeba tuto vazodilatační terapii ukončit. Subarachnoidální katétr je však vhodné ponechat *in situ* pro případ potřeby terapeutického zásahu v dalších dnech, maximálně však do 12 dnů od vzniku krvácení.

S ohledem na výsledky studie a údaje uváděné v odborné literatuře [1, 2] lze říci, že výsledky jsou povzbudivé v oblasti celkového výskytu vazospasmů a mozkového infarktu. Objektívni statistické vyhodnocení však bude možné až při zařazení většího počtu pacientů.

Závěr

Ve sledované skupině pacientů s preventivní i léčebnou aplikací nebylo zaznamenáno žádné úmrtí ani mozkový infarkt v souvislosti se vznikem vazospasmu. Monitorování mozkové tkáně multimodálním senzorem umožňuje titrační nastavení léčby nitroprusidem sodným. Je účinným postupem k odhalení poruch mozkové mikrocirkulace, které vyžadují účinnou terapeutickou intervenci a neodkladné vyšetření transkraniální dopplerovskou ultrasonografií. Léčebná aplikace vyžaduje podstatné navýšení frekvence jednotlivých dávek a její efekt zatím nelze s konečnou platností vyhodnotit.

Literatura

1. **Graves, E. J.** Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey. *Vital Health Stat.*, 1992, 13, p. 113–225.
2. **Dorsch, N.** Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care*, 2002, 8, p. 128–133.
3. **MacDonald, R. L., Zhang, Z. D., Curry, D. et al.** Intracisternal sodium nitroprusside fails to prevent vasospasm in non-human primates. *Neurosurgery*, 2002 51, 3, 761–768; discussion p. 768–770.
4. **Thomas, J. E., Nemirovsky, A., Zelman, V., Giannotta, S. L.** Rapid reversal of endothelin-1 induced cerebral vasoconstriction by intrathecal administration of nitric oxid donors. *Neurosurgery*, 1997, 40, p. 1245–1249.
5. **Thomas, J. E., Rosenwasser, R. H.** Reversal of severe cerebral vasospasm in three patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: initial observations regarding the use of intraventricular sodium nitroprusside in humans. *Neurosurgery*, 1999, 44, p. 48–57.
6. **Thomas, J. E., Rosenwasser, R. H., Armonda, R. A. et al.** Safety of intrathecal sodium nitroprusside for the treatment and prevention of refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans. *Stroke*, 1999, 30, p. 1409–1416.
7. **Raabe, A., Zimmermann, N. et al.** Effect of intraventricular SodiumNitroprusside on cerebral hemodynamics and oxygenation in poor-grade aneurysma patients with severe, medically refractory vasospasm. *Neurosurgery*, 2002, 50, 5, p. 1006–1013.
8. **Thomas, J. E., McGinnis, G.** Safety of Intraventricular Sodium Nitroprusside and Thiosulfate for the treatment of Cerebral Vasospasm in the Intensive Care Unite. *Stroke*, 2002, 33, p. 486–492.
9. **Charbel, F. T., Du, X., Hoffman, W. E., Ausman, J. I.** Brain tissue $PO(2)$, $PCO(2)$, and pH during cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.*, 2002, 97, 6, p. 1302–1305.
10. **Gabikian, P., Clatterbuck, R. E., Eberhart, C. G., Tyler, B. M., Tierney, T. S., Tamargo, R. J.** Prevention of experimental cerebral vasospasm by intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer: toxicity and efficacy studies in rabbits and rats. *Stroke*, 2002, 33, 11, p. 2681–2686.
11. **Pathak, A., Mathuriya, S. N., Khandelwal, N., Verma, K.** Intermittent low dose sodium nitroprusside therapy for treatment of symptomatic aneurysmal SAH-induced vasospasm. *Br. J. Neurosurg.*, 2003, 17, 4, p. 306–310.
12. **Aasled, R., Hubert, P., Nomes, H.** A transcranial Doppler method for the evaluation of cerebrovascular spasm. *Neuroradiology*, 1986, 28, p. 11–16.
13. **Fitch, W., Pickard, J. D., Tamura, A., Graham, D.** Effects of hypotension induced with sodium nitroprusside on the cerebral circulation before, and one week after, the subarachnoidal injection of blood. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988, 51, 1, p. 88–93.

Práce je podporována GA UK 73/2001/C/3.LF.

Došlo 18. 3. 2004.

Přijato 27. 11. 2004.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Jan Pachl, CSc.