

การหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมอง

สมเกียรติ วงศ์สุริยานันท์ พ.บ., ว.ว.ประสาทศัลยศาสตร์*

บทคัดย่อ

การหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมองเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ซึ่งเกิดตามหลังการแตกเลือดใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรกนอยด์ เนื่องจากหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก ภาวะนี้ยังคงเป็นสาเหตุของการตายหรือพิการในผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก แม้ว่าปัจจุบันจะมีความก้าวหน้าในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองเป็นอย่างมากทั้งการผ่าตัดหรือการรักษาผ่านทางหลอดเลือด (endovascular intervention) แต่การป้องกันหรือรักษาภาวะหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมองซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ การศึกษาให้ทราบถึงกลไกการเกิดโรคและการพัฒนาวิธีการรักษาแบบใหม่ยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่อง บทความนี้เป็นการรวบรวมวิธีการป้องกันและการรักษาการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมอง เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วย

Abstract

Cerebral Vasospasm

Somkiat Wongsuriyanan MD

Department of Surgery, BMA Medical College and Vajira Hospital

Cerebral vasospasm, an important complication following subarachnoid hemorrhage due to ruptured aneurysm, is still the main cause of death and disability in many patients. Despite the fact that modern treatments of cerebral aneurysm are available, either by operation or endovascular intervention, the methods of prevention and treatment of cerebral vasospasm still yield unsatisfactory results. Further studies of disease mechanisms and new methods of treatment are still necessary. Several methods of prevention and treatment of cerebral vasospasm are reviewed here.

Key words: cerebral vasospasm, treatment

* หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

บทนำ

การหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมอง (cerebral vasospasm) มักจะเกิดขึ้นหลังการแตกเลือดใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรนอยด์ (subarachnoid hemorrhage, SAH) เนื่องจากหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก (ruptured aneurysm) เกิดได้สองระยะคือ ระยะแรกเกิดขึ้นทันทีที่มีเลือดออก (acute cerebral vasospasm) การหดเกร็งตัวของหลอดเลือดในช่วงนี้เป็นกลไกที่ช่วยให้เลือดหยุดและระยะที่สอง เกิดขึ้นเมื่อมีเลือดออกไประยะหนึ่งแล้ว (delayed cerebral vasospasm) มักเกิดขึ้นในช่วงปลายสัปดาห์แรกไปจนถึงสัปดาห์ที่สองหลังมีเลือดออก อาจเป็นเพียงเล็กน้อย ไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติทางระบบประสาท แต่สามารถตรวจพบความผิดปกติได้จากการตรวจทางรังสี (angiographic vasospasm) หรือเป็นรุนแรงจนทำให้มีอาการทางคลินิก (clinical vasospasm) ของภาวะสมองขาดเลือด (delayed cerebral ischemia, DCI) เนื้อสมองตาย (cerebral infarction) มีความพิการอย่างถาวรและสมองบวม (brain swelling) จนเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้ การแตกเลือดใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรนอยด์จากสาเหตุอื่น เช่น การบาดเจ็บที่ศีรษะหรือหลอดเลือดสมองผิดปกติแตก (ruptured arteriovenous malformation) มักไม่ทำให้เกิดภาวะนี้¹

ลักษณะทางคลินิก

ภายหลังการแตกเลือดใต้เยื่ออะแรนอยด์ประมาณ 3 ถึง 5 วันจะพบว่ามีอาการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมองโดยการตรวจทางรังสีวิทยา (angiographic vasospasm) ได้ประมาณร้อยละ 50 (ร้อยละ 20-80 ขึ้นกับช่วงเวลาของการทำ angiogram) ของผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพอง¹ และจะมีการตีบของหลอดเลือดมากที่สุดในช่วงวันที่ 5 ถึงวันที่ 14 แล้วจึงดีขึ้นจนหายไปในช่วง 2 ถึง 4 สัปดาห์หลังจากนั้น ประมาณร้อยละ 36 ของผู้ป่วยจะมีอาการสมองขาดเลือด² โดยจะมีอาการหลังจากพบ angiographic vasospasm แล้ว การดำเนินโรคอาจเป็นแบบเฉียบพลันหรือกึ่งเฉียบพลัน (acute or subacute onset) อาการทางคลินิก ถ้าเป็นการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดใน anterior circulation จะมีอาการชาครึ่งซีก อัมพฤกษ์หรืออัมพาตครึ่งซีก พูดไม่ชัด และอาจจะมีระดับความรู้สึกตัวลดลง ถ้าเป็นใน posterior circulation ก็จะมีอาการพูดไม่ชัด เห็นภาพซ้อน วิงเวียนศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน เดินเซ หรือระดับความรู้สึกตัวลดลง

การดำเนินโรคอาจเป็นมากขึ้นหรือเปลี่ยนแปลงขึ้นลง (progressive or fluctuation) ก็ได้ขึ้นกับ intravascular

volume status หรือความดันเลือด ในปัจจุบันแม้จะให้การรักษาเต็มที่แล้วก็ตาม ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีอาการยังคงมีการดำเนินโรคนมีภาวะเนื้อสมองตาย (cerebral infarction) ทำให้มีความพิการอย่างถาวร หรือเสียชีวิตได้^{1,3} และในผู้ป่วยที่หายจากอาการสมองขาดเลือดยังอาจพบ angiographic vasospasm ได้

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่เพิ่มโอกาสเกิดการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมอง คือ ปริมาณของเลือดใต้เยื่ออะแรนอยด์ที่พบในการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Fisher's grading) และอาการทางคลินิกของผู้ป่วย^{1,4} ซึ่งจะสัมพันธ์กันเนื่องจากผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากมักจะมีอาการทางระบบประสาทรุนแรงกว่า นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมองได้แก่ การมีไข้ ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ aneurysm ของ middle cerebral artery เพศหญิง ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี หรือมากกว่า 65 ปี มีโรคความดันเลือดสูง การสูบบุหรี่ และ incomplete circle of Willis¹

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยแตกเลือดใต้เยื่ออะแรนอยด์ควรได้รับการเฝ้าติดตามดูอาการทางระบบประสาทอย่างใกล้ชิด เพื่อจะได้ให้การรักษาได้ทันก่อนจะมีภาวะเนื้อสมองตาย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงและประเมินอาการทางระบบประสาทได้ยาก การเฝ้าติดตามความเร็วของการไหลเวียนเลือด (blood flow velocity) ด้วย transcranial doppler (TCD) จะช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคได้รวดเร็วขึ้น⁵

การวินิจฉัยทางคลินิกอาศัยจากอาการแสดง และการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่ทำให้อาการทางระบบประสาทเลวลงได้แก่ ภาวะน้ำคั่งในโพรงสมอง (hydrocephalus) ชัก สมองบวม มีการแตกเลือดซ้ำ ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ สมองขาดออกซิเจน เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และการติดเชื้อในกระแสเลือด เมื่อผู้ป่วยมีอาการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทจะต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เมื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไปแล้ว ควรให้การรักษาย่างรวดเร็วด้วยวิธี triple-H therapy ได้แก่ hypervolemic, hypertension, hemodilution ในกรณีที่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น ควรทำ cerebral angiogram เพื่อการวินิจฉัยที่แน่นอน และให้การรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดทาง endovascular ต่อไป

นอกจากนี้ยังมีวิธีการตรวจเพื่อช่วยวินิจฉัยสมองขาดเลือดอื่น ๆ อีก เช่น xenon-CT, single photon emission tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) แต่ไม่เป็นที่แพร่หลายนัก

พยาธิกำเนิด

หลอดเลือดสมองหดเกร็งตัวเป็นผลสืบเนื่องจากการตกเลือดใต้เยื่ออะแรนอยด์ เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่าองค์ประกอบของเลือดและสารที่เกิดจากการสลายตัวของเม็ดเลือดแดงเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแต่ด้วยกลไกใดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีทฤษฎีมากมายที่พยายามอธิบายแต่ไม่สามารถหาหลักฐานสนับสนุนที่ชัดเจนได้ ปัจจุบันเชื่อว่าน่าจะมาจากหลายกลไกที่ทำให้เกิดภาวะนี้ขึ้น

ทฤษฎีการเกิดภาวะการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมอง¹ ได้แก่ structural theories และ vasoconstriction theories โดย structural theories อธิบายจาก proliferative vasculopathy, immune vasculopathy, vessel wall inflammation และ extracellular lattice contraction ส่วน vasoconstriction theories อธิบายจาก free radical lipid peroxidation, derangement in eicosanoid production, nitric oxide deficit, endothelin excess และ neurogenic factors

การรักษา

การป้องกันและรักษาภาวะสมองขาดเลือดเนื่องจากหลอดเลือดสมองหดเกร็งตัวมีมากมายแต่ยังไม่พบว่าวิธีใดวิธีหนึ่งจะได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ในปัจจุบันมักใช้หลาย ๆ วิธีร่วมกัน วิธีที่เป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างกว้างขวาง ได้แก่ triple-H therapy^{2,6} และการให้ยา nimodipine ชนิดรับประทานเป็นการป้องกัน⁷⁻⁹ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการจะรักษาด้วยการเพิ่มความดันเลือดให้สูงขึ้นอีกถ้ายังไม่ได้ผลก็ใช้การขยายหลอดเลือดสมองด้วยบอลลูน (balloon angioplasty) แต่ถึงแม้จะให้การรักษาดังกล่าวแล้วก็ตามวิธีอื่น ๆ อย่างเต็มที่แล้วก็ตาม ยังมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 15 ที่มีความทุพพลภาพอย่างถาวรหรือเสียชีวิตจากภาวะนี้³ การค้นคว้าหาวิธีการรักษาใหม่ ๆ จึงยังคงจำเป็นอยู่

1. การรักษาและการป้องกันที่นำมาใช้ทางคลินิก

1.1 Triple-H therapy

Hypertension/ Hypervolemia/ Hemodilution หรือ triple-H therapy เป็นการเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมอง (cerebral blood flow, CBF) ช่วยให้ผู้ผู้ป่วยที่มีอาการสมองขาดเลือดแล้วกลับมามีอาการปกติหรือดีขึ้นได้ ผลการรักษาดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาดังวิธีนี้⁶ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ใดที่พิสูจน์ได้ว่า triple-H therapy ใช้ป้องกันหรือรักษาภาวะหลอดเลือดสมองหดเกร็งตัวได้ผลอย่างมีนัยสำคัญ^{10,11} หลักปฏิบัติโดยทั่วไปหลังการผ่าตัดหรือ coiling แล้ว จะให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ hypervolemia

ด้วยการให้สารน้ำประเภท crystalloid ประมาณ 3 ลิตรต่อวัน ร่วมกับการให้สารประเภท colloid โดยรักษาระดับ central venous pressure (CVP) ประมาณ 10 ซม.น้ำ และรักษาระดับ hematocrit อยู่ในช่วงร้อยละ 30 ถึง 35 ในกรณีที่มีการแผ่ติดตามด้วย TCD แล้วพบว่าความเร็วของการไหลเวียนเลือดมากกว่า 200 ซม./วินาที หรือผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก จะให้ยา inotropic เช่น dopamine, dobutamine หรือ norepinephrine เพื่อเพิ่มความดันเลือด อาจให้จนความดันเลือด systolic สูงถึง 200–220 มม.ปรอท และให้สารน้ำเพิ่มจนระดับ CVP ถึง 12 ซม.น้ำ

การใช้ triple-H therapy อาจไม่ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจซึ่งจะเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ง่าย การใช้จึงต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงนี้ด้วย ผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์มากคือ ผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดหดเกร็งตัว เช่น ผู้ป่วย Fisher grade 3 หรือ 4 และต้องได้รับการรักษาป้องกันหลอดเลือดสมองโป่งพองแตกซ้ำแล้วเท่านั้น

1.2 Calcium Channel Blockers

ยาในกลุ่มนี้ที่มีการนำมาใช้ได้แก่ nimodipine และ nifedipine ซึ่งออกฤทธิ์ block dihydropyridine sensitive (L-type) calcium channels สำหรับยา nimodipine นั้นมี randomized controlled trial ของ British aneurysm nimodipine trial⁹ ที่พิสูจน์แล้วว่าทำให้ nimodipine รับประทานวันละ 360 มก. เป็นเวลา 3 สัปดาห์สามารถป้องกันการเกิดภาวะเนื้อสมองตายได้ โดยลดภาวะเนื้อสมองตายจากร้อยละ 33 เป็นร้อยละ 22 และผลการรักษาที่ไม่ดี (poor outcome) ลดลงจากร้อยละ 33 เป็นร้อยละ 20 แต่กลไกการรักษายังไม่ทราบแน่ชัดเชื่อว่าเป็นเรื่องของ neuronal protection ไม่เกี่ยวข้องกับการขยายตัวของหลอดเลือดที่หดเกร็งตัว การฉีด nimodipine ทางหลอดเลือดแดงช่วยขยายหลอดเลือดที่หดเกร็งตัวได้ แต่ผลการรักษาอยู่ไม่นาน ไม่สามารถป้องกันภาวะเนื้อสมองตายได้¹²

มีการทดลองใช้ nifedipine ทางหลอดเลือดดำ ใน multicenter randomized trial พบว่าช่วยลดการเกิดทั้ง clinical และ angiographic vasospasm ได้ แต่ผลการรักษาไม่ต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา นอกจากนี้การให้ nifedipine ทางหลอดเลือดดำยังทำให้ความดันเลือดลดลง จึงไม่นำมาใช้ทางคลินิก แต่มีการทดลองใช้ nifedipine รูปแบบ prolonged-release implants ใน randomized, double-blind trial ได้ผลดีทั้งการลด angiographic vasospasm ป้องกันการเกิด delayed cerebral ischemia และผลการรักษาดีกว่ากลุ่มไม่รับยา¹³

มีการศึกษาการใช้ nifedipine รูปแบบ prolonged-

release implants โดยใส่ยาใน cistern หลังการหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพองแล้วในผู้ป่วย 100 ราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ใช่ triple-H therapy ผลการศึกษาพบว่าสามารถลด angiographic vasospasm เหลือเพียงร้อยละ 11 และมีเพียง 5 รายที่พิการหรือเสียชีวิต¹⁴ มี randomized, double-blind trial ในผู้ป่วย 32 ราย ก็ได้ผลดีเช่นเดียวกันแต่ไม่มีนัยสำคัญ¹⁵ นอกจากนี้ยังมีการให้ยาทาง intraventricular ซึ่งได้ผลดีเช่นเดียวกัน¹⁶

ยา verapamil ในรูปแบบ intraarterial สามารถขยายหลอดเลือดที่หดเกร็งได้ ช่วยเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมอง โดยไม่มีผลต่อความดันเลือดและความดันภายในกะโหลกศีรษะ แต่ยังไม่มีการรักษาที่ชัดเจน¹⁷

1.3 Vasodilator

ยา papaverine ถ้าให้ทางหลอดเลือดแดงสามารถขยายหลอดเลือดที่หดเกร็งตัวได้ แต่ออกฤทธิ์อยู่ไม่นานจำเป็นต้องฉีดหลายครั้ง และมีผลเพิ่มความดันภายในกะโหลกศีรษะ นอกจากนี้ยังมีการทดลองใช้ในรูป implant controlled-release pellet พบว่าได้ผลดี²

ยา sodium nitroprusside มีการทดลองฉีดยานี้เข้าไปในโพรงสมอง ในผู้ป่วยอาการหนักที่ให้การรักษาดังวิธีอื่นไม่ได้ผล พบว่าช่วยให้ cerebral hemodynamic ดีขึ้น แต่การขยายหลอดเลือดและผลการรักษาได้ผลไม่แน่นอน¹⁸

Hydroxyl radical scavenger Asano และคณะ¹⁹ ได้รายงานการใช้ AVS ((±)-N,N'-propylenediniticotinamide, nicaraven) พบว่าช่วยลดการเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วย Hunt-Hess grade 3-5 และผลการรักษาที่ 1 เดือนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹⁹

Magnesium sulfate (MgSO₄) มีการให้ high-dose MgSO₄ เพื่อช่วยป้องกันการเกิดอาการสมองขาดเลือด แต่ผลการรักษาไม่แตกต่างกับการไม่ให้ และ MgSO₄ ยังทำให้ความดันเลือดลดลง²⁰

1.4 Subarachnoid blood clot removal

จากประจักษ์หลักฐานว่า เลือดใต้เยื่ออะแรนอยด์เป็นสาเหตุของการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมองจึงมีความพยายามเอาเลือดนั้นออกด้วยวิธีต่าง ๆ ได้แก่ การเอาเลือดออกในระหว่างผ่าตัดเพื่อหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพอง พบว่าถ้าทำในช่วงหลังการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพองไม่นานจะลดการเกิดหลอดเลือดสมองหดเกร็งตัวได้ แต่วิธีดังกล่าวมักเอาเลือดออกได้เฉพาะที่ ในปริมาณจำกัด มีผู้ให้การรักษาด้วย (cisternal irrigation) ด้วย recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ในระหว่างการผ่าตัดหลังจากหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพองแล้ว

พบว่าลด angiographic vasospasm ในผู้ป่วย Fisher grade 3 ได้อย่างมีนัยสำคัญ และผลการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ²¹ นอกจากนี้ยังมีการคาท่อ (cisternal or ventricular catheter) เพื่อระบายน้ำไขสันหลังปนเลือด หรือสำหรับทำ cisternal irrigation ด้วย rt-PA หรือ urokinase หลังการผ่าตัด ซึ่งก็ได้ผลคล้ายกันคือ จะได้ประโยชน์ในผู้ป่วย Fisher grade 3²²

การระบายน้ำไขสันหลังที่มีเลือดปนออกทางช่องไขสันหลัง (lumbar drainage) เป็นอีกวิธีในการลดเลือดใต้เยื่ออะแรนอยด์ Klimo และคณะ²³ ได้รายงานการศึกษา nonrandomized, controlled-cohort study ในผู้ป่วยเลือดออกใต้เยื่ออะแรนอยด์ Fisher grade 3 และ 4 จำนวน 167 ราย พบว่าการทำ lumbar drainage ช่วยให้การเกิดหลอดเลือดสมองหดเกร็งตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากการใช้ urokinase ล้างเลือดออกโดยตรงแล้ว ยังมี การใช้ ascorbic acid irrigation เพื่อเปลี่ยน oxy-hemoglobin ให้เป็น verdoxheme like product ซึ่งไม่เป็นสารกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด พบว่าการเกิดภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วย Fisher grade 3 ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 2-8²⁴

แม้ว่าการเอาเลือดออกจาก cistern จะช่วยลดการเกิด DCI ได้ในกรณีรักษาด้วยการผ่าตัด แต่การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาดังกล่าวกับการรักษาด้วยวิธี endovascular coil occlusion ซึ่งไม่ได้เอาเลือดออกจาก cistern กลับพบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธี endovascular เกิดอาการ DCI ไกลเคียงหรือน้อยกว่าการผ่าตัด แต่เมื่อดูถึงผลการรักษาแล้วไม่มีความแตกต่างกัน^{25,26}

1.5 Steroids

Tirilazad mesylate เป็น nonglucocorticoid 21-aminosteroid มีคุณสมบัติ vasoprotective and neuroprotective activities²⁷ โดยยับยั้ง lipid peroxidative injury มีการศึกษา cooperative study แบบ prospective randomized, double-blind, vehicle-controlled trial ในผู้ป่วย 1,023 ราย โดยให้ tirilazad mesylate ทางหลอดเลือดดำ 6 มก./กก./วัน เป็นเวลา 10 วัน ได้ผลดี สามารถลดอัตราการเสียชีวิต และมีผลการรักษาที่ดีที่ 3 เดือนมากขึ้น แต่ไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ²⁸

Dexamethasone Fei และ Golwa²⁹ ในปี ค.ศ. 2008 ได้รายงานการใช้ dexamethasone local application เพื่อป้องกันการเกิดการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมอง ภายหลังการผ่าตัดหลอดเลือดสมองโป่งพองในผู้ป่วย Hunt-Hess grade 3 และ Fisher grade 3 จำนวน 10 ราย เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ให้ยา พบว่าเกิดการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมอง

โดยไม่มีอาการ DCI เพียงรายเดียวในกลุ่มที่ให้ยา และเกิดอาการ DCI 4 รายในกลุ่มไม่ได้ยา

1.6 Statins

ยากลุ่ม statins หรือ hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors ซึ่งใช้ป้องกันโรค coronary heart disease ได้ผลดี มีคุณสมบัติลดการอักเสบของหลอดเลือด ลดการจับตัวของเกล็ดเลือด และช่วยขยายหลอดเลือด โดยเพิ่ม nitric oxide (NO) มีการนำมาทดลองใช้ป้องกันการเกิด DCI พบว่าได้ผลดีในการลดการเกิด DCI อย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลการรักษาไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ³⁰⁻³³

1.7 Milrinone

Milrinone เป็นยากลุ่ม phosphodiesterase inhibitor มีคุณสมบัติทั้ง vasodilating และ inotropic properties ซึ่งช่วยรักษาภาวะ DCI ได้ มีการนำมาทดลองใช้รักษาภาวะ DCI โดยให้ยาทางหลอดเลือดแดงร่วมกับทางหลอดเลือดดำ พบว่าได้ผลดี^{34,35} สามารถขยายหลอดเลือดที่หดเกร็งตัวได้ และมีอัตราเสียชีวิตเพียงร้อยละ 9 และผู้ที่รอดชีวิตก็ไม่มีความพิการมาก² ยังมี phosphodiesterase inhibitor ตัวอื่นเช่น sildenafil citrate แต่ยังไม่ใช้ในการทดลองในสัตว์³⁶

1.8 Balloon Angioplasty

ในปี ค.ศ. 1984 ได้มีรายงานการใช้ balloon angioplasty ในการขยายหลอดเลือดสมองหดเกร็งตัวว่าได้ผลดีและผลคงอยู่อย่างถาวร³ ปัจจุบัน balloon angioplasty เป็นวิธีการรักษาที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางเมื่อผู้ป่วยมีอาการสมองขาดเลือด (DCI)^{3,37} หลังจากที่ได้การรักษาด้วย triple-H therapy หลาย ๆ ชั่วโมงแล้วไม่ได้ผล โดยก่อนจะทำการรักษาต้องตรวจสอบด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เพื่อแยกผู้ป่วยที่มีภาวะเนื้อสมองตาย (cerebral infarction) ออกไปก่อน เนื่องจากผู้ป่วยจะเกิดเลือดออกในสมองได้ (hemorrhagic infarction)

การขยายหลอดเลือดด้วย balloon มีข้อจำกัด คือ ทำได้เฉพาะหลอดเลือดขนาดใหญ่ เช่น internal carotid artery หรือ middle cerebral artery ส่วนต้น หลอดเลือดเล็กส่วนปลายอาจจะใช้วิธีการฉีดขยายหลอดเลือดทางหลอดเลือดแดงร่วมด้วย เช่น papaverine, verapamil, nicardipine แต่ผลการขยายหลอดเลือดจากยาจะอยู่เพียงช่วงสั้น ๆ ต้องมีการฉีดซ้ำอีก แม้การขยายหลอดเลือดด้วยยาจะได้ผลดีในผู้ป่วยส่วนใหญ่ อาการสมองขาดเลือดกลับคืนมาได้ประมาณครึ่งหนึ่งถึงสองในสาม แต่ผลศึกษาพบว่า ผลการรักษาระยะยาวด้วยการขยายหลอดเลือดไม่ดีขึ้น^{3,38} บางท่านเชื่อว่าเนื่องจากให้การรักษาช้าเกินไป มีการทดลองนำมาใช้เป็น การป้องกันโดยทำในผู้ป่วยทุกราย พบว่าได้ผลดีในการลด

อัตราการเกิด angiographic vasospasm แต่ผลการรักษายังคงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ³⁸

นอกจากนี้การขยายหลอดเลือดด้วย balloon angioplasty ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดสมองแตกหรืออุดตันได้³⁸ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีอัตราการตายและความพิการสูง การใช้จึงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ

2. การรักษาและป้องกันที่ยังอยู่ระหว่างทดลองในสัตว์

2.1 Nitric oxide (NO) เป็นสารที่หลั่งจาก endothelium มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดสมอง³⁹ แต่การศึกษาทางคลินิกมีข้อจำกัดเนื่องจาก NO มีครึ่งชีวิตสั้น มีผลข้างเคียงและอาจเป็นพิษ มีการทดลองใช้ NO donors หรือ nitric oxide synthase (NOS) ทั้งฉีดเข้าทางไขสันหลัง และเข้าหลอดเลือดในสัตว์ทดลอง พบว่าสามารถขยายหลอดเลือดที่หดเกร็งตัวได้ เช่น diethylenetriamine/NO (DETA/NO) glyceroltrinitrate ใช้ได้ผลในหนูและกระต่าย^{39,40}

2.2 Endothelin (ET) antagonist endothelin เป็น potent vasoconstrictor พบว่ามีระดับสูงในน้ำไขสันหลังของผู้ป่วย SAH ที่มี poor Glasgow coma scale⁴¹ ในสัตว์ทดลองพบว่าทั้ง ET-1 receptor antagonist และ ET converting enzyme inhibitors ช่วยขยายหลอดเลือดที่หดเกร็งตัวได้ เช่น ETA receptor antagonist clazosentan สามารถขยายหลอดเลือดแดง basilar ในหนูทดลอง⁴² และได้เริ่มทดลองในคนเพื่อดูความปลอดภัย bosentan เป็น ET receptor antagonist ที่ผ่านการทดสอบความปลอดภัยในมนุษย์แล้ว กำลังศึกษาถึงผลการรักษาต่อไป⁴³

2.3 Z-VAD-FMK ซึ่งเป็น anti-inflammatory, caspase inhibitor และช่วยลดขนาดของเนื้อสมองตายเนื่องจากการขาดเลือดในสัตว์ทดลองที่ทำให้มี SAH⁴⁴

2.4 Lamotrigene เป็นยากันชัก ช่วยลดการเกิดการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดสมองในสัตว์ทดลองได้⁴⁵

สรุป

หลอดเลือดสมองหดเกร็งตัวยังคงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายของการมีหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิดหลอดเลือดสมองหดเกร็งตัวมีหลายกลไกประกอบกัน การป้องกันหรือรักษาที่มีการพิสูจน์แล้วว่าได้ผลดีมีเพียงอย่างเดียวคือการรับประทาน nimodipine ส่วนวิธีการอื่น ๆ นั้นคงต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมและความเสี่ยงเป็นราย ๆ ไป และยังคง

มีการศึกษาถึงรายละเอียดวิธีการใช้ตลอดจนข้อบ่งชี้อื่น ๆ มาก
นอกจากนี้ยังต้องติดตามผลการรักษาใหม่ ๆ โดยเฉพาะที่
เกี่ยวข้องกับ nitric oxide และ endothelin

เอกสารอ้างอิง

- Findlay JM. Cerebral vasospasm. In: Youmans JR, editors. Neurological surgery. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1982. p.1839-67.
- Komotar RJ, Zacharia BE, Valhora R, Mocco J, Connolly ES Jr. Advances in vasospasm treatment and prevention. J Neurol Sci 2007; 261: 134-42.
- Komotar RJ, Zacharia BE, Otten ML, Mocco J, Lavine SD. Controversies in the endovascular management of cerebral vasospasm after intracranial aneurysm rupture and future directions for therapeutic approaches. Neurosurgery 2008; 62: 897-907.
- Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. Neurosurgery 2005; 56: 633-54.
- Ionita CC, Graffagnino C, Alexander MJ, Zaidat OO. The value of CT angiography and transcranial doppler sonography in triaging suspected cerebral vasospasm in SAH prior to endovascular therapy. Neurocrit Care 2008; 9: 8-12.
- Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 2007; 35: 1844-51.
- Barker FG 2nd, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. J Neurosurg 1996; 84: 405-14.
- Sakowitz OW, Rabbe A, Vucak D, Kiening KL, Unterberg AW. Contemporary management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Germany: results of a survey among 100 neurosurgical departments. Neurosurgery 2006; 58: 137-45.
- Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. BMJ 1989; 298(6674): 636-42.
- 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. J Neurosurg 2003; 98: 978-84.
- Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. Neurosurgery 2001; 49: 593-606.
- Hanggi D, Turowski B, Beseoglu K, Yong M, Steiger HJ. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. Am J Neuroradiol 2008; 29: 1053-60.
- Kasuya H, Onda H, Takeshita M, Okada Y, Hori T. Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. Stroke 2002; 33: 1011-15.
- Krischek B, Kasuya H, Onda H, Hori T. Nicardipine prolonged-release implants for preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: effect and outcome in the first 100 patients. Neurol Med Chir (Tokyo) 2007; 47: 389-96.
- Barth M, Capelle HH, Weidauer S, Weiss C, Münch E, Thome C, et al. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind phase IIa study. Stroke 2007; 38: 330-6.

16. Goodson K, Lapointe M, Monroe T, Chalela JA. Intraventricular nicardipine for refractory cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Neurocrit Care* 2008; 8: 247–52.
17. Keuskamp J, Murali R, Chao KH. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2008; 108: 458–63.
18. Raabe A, Zimmermann M, Setzer M, Vatter H, Berkefeld J, Seifert V. Effect of intraventricular sodium nitroprusside on cerebral hemodynamics and oxygenation in poor-grade aneurysm patients with severe, medically refractory vasospasm. *Neurosurgery* 2002; 50: 1006–14.
19. Asano T, Takakura K, Sano K, Kikuchi H, Nagai H, Saito I, et al. Effect of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 1996; 84: 792–803.
20. Muroi C, Terzic A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Magnesium sulfate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, dose-adapted trial. *Surg Neuro* 2008; 69: 33–9.
21. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG 2nd. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery* 2004; 54: 326–35.
22. Otawara Y, Ogasawara K, Kubo Y, Sasoh M, Ogawa A. Effect of continuous cisternal cerebrospinal fluid drainage for patients with thin subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 401–4.
23. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004; 100: 215–24.
24. Kodama N, Sasaki T, Kawakami M, Sato M, Asari J. Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcome in 217 patients. *Surg Neurol* 2000; 53: 110–8.
25. Murayama Y, Malisch T, Guglielmi G, Mawad ME, Vinuela F, Duckwiler GR, et al. Incidence of cerebral vasospasm after endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms: report on 69 cases. *J Neurosurg* 1997; 87: 830–5.
26. Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, Piepgras DG, Nichols DA, McIver JI, et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg* 2003; 98: 319–25.
27. Smith SL, Scherch HM, Hall ED. Protective effects of tirilazad mesylate and metabolite U-89678 against blood-brain barrier damage after subarachnoid hemorrhage and lipid peroxidative neuronal injury. *J Neurosurg* 1996; 84: 229–33.
28. Kassell NF, Haley EC Jr, 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* 1996; 84: 221–8.
29. Fei L, Golwa, F. Topical application of dexamethasone to prevent cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 827–32.
30. McGirt MJ, Pradilla G, Legnani FG, Thai QA, Recinos PF, Tamargo RJ, et al. Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2006; 58: 945–51.
31. Parra A, Kreiter KT, Williams S, Sciacca R, Mack WJ, Naidech AM, et al. Effect of prior statin use on functional outcome and delayed vasospasm after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a matched controlled cohort study. *Neurosurgery* 2005; 56: 476–84.

32. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Statin use was not associated with less vasospasm or improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008; 62: 422-30.
33. Tseng MY, Hutchinson PJ, Turner CL, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD. Biological effects of acute pravastatin treatment in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 2007; 107: 1092-100.
34. Romero CM, Morales D, Reccius A, Mena F, Prieto J, Bustos P, et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008; Jan; 18.
35. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser MR, Saint Maurice JP, Payen D. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 893-8.
36. Atalay B, Caner H, Cekinmez M, Ozen O, Celasun B, Altinors N. Systemic administration of phosphodiesterase V inhibitor, sildenafil citrate, for attenuation of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2006; 59: 1102-8.
37. Oskouian RJ Jr, Martin NA, Lee JH, Glenn TC, Guthrie D, Gonzalez NR, et al. Multimodal quantitation of the effects of endovascular therapy for vasospasm on cerebral blood flow, transcranial doppler ultrasonographic velocities, and cerebral artery diameters. *Neurosurgery* 2002; 51: 30-43.
38. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher Grade III subarachnoid hemorrhage: result of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke* 2008; 39: 1759-65.
39. Marbacher S, Neuschmelting V, Graupner T, Jakob SM, Fandino J. Prevention of delayed cerebral vasospasm by continuous intrathecal infusion of glyceroltrinitrate and nimodipine in the rabbit model in vivo. *Intensive Care Med* 2008; 34: 932-8.
40. Gabikian P, Clatterbuck RE, Eberhart CG, Tyler BM, Tierney TS, Tamargo RJ. 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: 2681-6.
41. Mascia L, Fedorko L, Stewart DJ, Mohamed F, terBrugge K, Ranieri VM, et al. Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1185-90.
42. Vatter H, Konczalla J, Weidauer S, Preibisch C, Zimmermann M, Raabe A, et al. Effect of delayed cerebral vasospasm on cerebrovascular endothelin a receptor expression and function. *J Neurosurg* 2007; 107: 121-7.
43. Nogueira RG, Bodock MJ, Koroshetz WJ, Topcuoglu MA, Carter BS, Ogilvy CS, et al. High-dose bosentan in the prevention and treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: an open-label feasibility study. *Neurocrit Care* 2007; 7: 194-202.
44. Iseda K, Ono S, Onoda K, Satoh M, Manabe H, Nishiguchi M, et al. Antivasospastic and antiinflammatory effects of caspase inhibitor in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2007; 107: 128-35.
45. Seckin H, Yigitkanli K, Besalti O, Kosemehmetoglu K, Ozturk E, Simsek S, et al. Lamotrigine attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Surg Neurol* 2008; 70: 344-51.