

The Long-Term Prospective Follow up Protocol for the Treatment of Chronic Subdural Hematoma: A Dexapril Study

Niakan A¹, Khalili H², Taheri R^{3*}

¹Assistant Professor of Neurosurgery, Trauma Research Center, Rajaei (Emtiaz) Trauma Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²Associate Professor of Neurosurgery, Trauma Research Center, Rajaei (Emtiaz) Trauma Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Assistant professor of Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Trauma Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Abstract

Introduction: Today, chronic subdural hematoma (CSDH) is one of the most usual/common neurosurgical conditions and the conservative management like Dexapril (Dexamethasone and Captopril) protocol is achievable in patients with CSDH. In this prospective cohort study, we proposed and evaluated the effectiveness of Dexapril protocol for the management of CSDH.

Methods: The study population included all patients (N= 117) who referred to Emtiaz Hospital in Fars Province from January 2014 to December 2016. A CT scan was performed at the time of referral; after that, Dexamethasone and Captopril were administered. Then, control CT scan was performed at 24 hour, 48 hour, and 96 hour intervals from the moment of admission. One case was excluded due to a decrease in blood pressure after the first administration of Captopril. Follow up visits have been conducted continuously at intervals of 1 month, 3months, 6 months, and 12 months since the date of the first admission.

Results: 13 (11.2%) CSDH cases had chronic subdural hematoma who presented with multiple loculations “suggesting repeated hemorrhages in the subdural space.” 11 (9.4%) of all cases underwent a burr-hole craniostomy due to the patient's unwillingness to continue his/her treatment, an increase in unilateral or bilateral weakness of the limb, and significantly increased BS (more than 250) after taking Dexamethasone. In 71 (61.2%) cases, there was not any changes in the first and last weakness score and there was no compelling reason for this lack of difference. Furthermore, none of the CT scans had a midline shift of more than 5mm after 3 months of follow ups. Also, no mortality due to relapse or an increase in the volume of chronic subdural was witnessed in the follow up sessions.

Conclusion: We have currently revealed that Dexapril protocol is effective in non-surgical treatment of CSDH with minimum side effects. Adjuvant Dexapril therapy may contribute to the surgical therapy in reaching a lower recurrence rate.

Keywords: Chronic subdural hematoma; CT scan; Dexapril study; Intracranial subdural hematoma

Sadra Med Sci J 2021; 9(2): 153-158.

Received: Jun. 10th, 2019

Accepted: Apr. 20th, 2021

*Corresponding Author: **Taheri R.**, Department of neurosurgery, school of medicine, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran, reza.neuro@gmail.com

مجله علوم پزشکی صدرا

دوره ۹، شماره ۲، بهار ۱۴۰۰، صفحات ۱۵۳ تا ۱۵۸

تاریخ پذیرش: ۰۰/۰۱/۳۱ تاریخ دریافت: ۹۹/۰۳/۲۱

مقاله پژوهشی
(Original Article)

پروتکل پیگیری آینده نگر دراز مدت برای درمان هماتوم مزمن تحت سخت شامه: مطالعه دگزاپریل

امین نیاکان^۱، حسینعلی خلیلی^۲، رضا طاهری^{۳*}

^۱استادیار بخش جراحی مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات تروما، بیمارستان امتیاز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۲دانشیار بخش جراحی مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات تروما، بیمارستان امتیاز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۳آجراح مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات تروما- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

مقدمه: امروزه، هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه (CSDH) یکی از شایع ترین بیماری های جراحی مغز و اعصاب است و پروتکل مدیریت محافظه کارانه مانند دگزاپریل (دگزامتازون و کاپتوپریل) در بیماران مبتلا به هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه قابل دستیابی است. در این مطالعه آینده نگر کوهورت، ما اثربخشی از دگزاپریل را برای مدیریت هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه پیشنهاد و ارزیابی کردیم.

روش ها: جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیمارانی (۱۱۷ نفر) بود که از ژانویه سال ۲۰۱۴ تا دسامبر ۲۰۱۶ به بیمارستان امتیاز در استان فارس مراجعه کردند. یک سی تی اسکن در زمان مراجعه گرفته شد و پس از آن دگزامتازون، و کاپتوپریل آغاز شد و سپس در فواصل ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت و ۹۶ ساعت از زمان پذیرش سی تی اسکن های کنترل گرفته شد. یک مورد به دلیل کاهش فشار خون بعد از اولین استفاده از داروی کاپتوپریل حذف شد. ویزیت های پیگیری به طور مداوم در فواصل ۱ ماه، ۳ ماه، ۶ ماه، ۱۲ ماه از تاریخ پذیرش اول انجام شده است.

یافته ها: ۱۳ مورد (۱۱/۲٪) هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه با مکان های متعدد "خونریزی مکرر در فضای تحت سخت شامه" بودند. ۱۱ مورد (۹/۴٪) به دلیل عدم تمایل بیمار به ادامه درمان دارویی، افزایش ضعف یک طرفه یا دو طرفه اندام، و افزایش قابل توجه قند خون (بیش از ۲۵۰) پس از استفاده از دگزامتازون کرانیوستومی با برهول انجام شد. ۷۱ مورد (۶۱/۲٪) هیچ تغییری در ضعف اول و آخر مشاهده نشده و هیچ دلیل قانع کننده ای برای این عدم تفاوت وجود نداشت. گذشته از این، هیچ یک از سی تی اسکن ها پس از ۳ ماه پیگیری، عبور از خط وسط بیش از ۵ میلی متر نداشتند. همچنین هیچ مورد مرگ ناشی از بازگشت یا افزایش در حجم سابدورال مزمن در فالو آپ دیده نشد.

نتیجه گیری: در حال حاضر ما نشان دادیم که پروتکل دگزاپریل برای موارد غیر جراحی و درمان هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه با حداقل عوارض جانبی مؤثر است. مصرف داروی دگزاپریل می تواند به درمان جراحی در رسیدن به عود کمتر کمک کند.
واژگان کلیدی: هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه، هماتوم تحت سخت شامه داخل جمجمه، سی تی اسکن، مطالعه دگزاپریل

*نویسنده مسئول: رضا طاهری، استادیار جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، reza.neuro@gmail.com

مقدمه

هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه یکی از شایع ترین بیماری های جراحی مغز و اعصاب است ، که بیشتر با تروما و به ویژه در سالمندان همراه است (۱). منشا هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه و پاتوفیزیولوژی گسترش آن ناشناخته است. شیوع آن تقریباً به ۱۰ در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال گزارش می شود که بیشترین شیوع در افراد بالای ۷۰ سال مشاهده شده است. مشکل اصلی برای توسعه یک درمان منطقی تر هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه ، درک ضعیف ما از ریشه های آن و به طور عمده پاتوفیزیولوژی بزرگ شدن آن است. درمان های جایگزین ممکن است برای بیماران مزمن غیر اضطراری ضروری باشد. مطالعات کمی در مورد استفاده از دگزامتازون در درمان هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه مزمن ، به صورت تک درمانی یا به عنوان یک افزودنی برای مدیریت جراحی وجود دارد. دگزامتازون همچنین در کاهش ورم مغزی به خوبی شناخته شده است، ویژگی ای که قبلاً در هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه مورد توجه قرار نگرفته است. (۲ ، ۳). در ایران مطالعات گسترده ای در زمینه ارزیابی و مدیریت هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه وجود ندارد. همچنین، هیچ مطالعه سیستماتیک در مورد درمان دگزاپرل (دگزامتازون و کاپتوپرل) هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه انجام نشده است. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات رادیولوژیکی در پارامترهای سیتی اسکن در پیگیری منظم بیماران مبتلا به هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه و ارزیابی تأثیر داروهای دگزامتازون و کاپتوپرل بر بیماران مبتلا به هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه در پیگیری های منظم است.

روش ها

ما نتایج کلیه بیماران مبتلا به هماتوما مزمن فضای تحت سخت شامه همراه با سی تی اسکن را که در بخش جراحی مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شیراز در بیمارستان

امتیاز (مرکز سطح یک ارجاع تروما در جنوب ایران) از مارس ۲۰۱۵ تا سپتامبر ۲۰۱۸ گزارش شده است را بررسی کردیم. این مطالعه به صورت یک نسخه آینده نگر از مطالعه کوهورت طراحی شده است، و با تمرکز بر کلیه موارد مبتلا به هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه همراه با سی تی اسکن با پیگیری یافته های آن ها انجام شده است. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران (۱۱۷ نفر = N) بود که به مرکز ما مراجعه کردند و سی تی اسکن اولیه در زمان مراجعه ، ۲۴ ساعت ، ۴۸ ساعت و ۹۶ ساعت بعد از زمان پذیرش انجام شد و پس از آن ، هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه تشخیص داده شد و درمان با دگزامتازون (۸ میلی گرم سه بار در روز) و کاپتوپرل (۱۲/۵ میلی گرم دو بار در روز) شروع گردید. یک مورد به دلیل کاهش فشار خون بعد از اولین استفاده از داروی کاپتوپرل حذف شد. ویزیت های پیگیری به طور مداوم در فواصل ۱ ماه، ۲ ماه و ۶ ماه از تاریخ ترخیص انجام شده است و همچنین ، در هر مراجعه یک سی تی اسکن جدید مغزی داشته است. اقدامات نتیجه گیری به صورت مرکزی از طریق پرسشنامه با خطاهای اندک انجام گردید. اصلاح کننده هایی که در این مطالعه آینده نگر مورد بررسی قرار گرفتند شامل موارد زیر بودند: ۱. حداکثر ضخامت ماکزیموریزنتال هماتوم ۲. مقیاس کارنوفسکی و ۳. ضعف یک طرفه.

داده های جمع آوری شده در نرم افزار SPSS نسخه ۲۳،۰ مورد بررسی قرار گرفت. برای بیان نتایج توصیفی از تصاویر و جداول استفاده شده است ، از آزمون دقیق فیشر و آزمون T برای تجزیه و تحلیل آماری داده ها استفاده شده است. برای ارزیابی داده ها از آمار توصیفی استفاده شده است. داده ها به عنوان میانگین و انحراف معیار (SD) و فراوانی به صورت درصد (%) ارائه شدند. مقادیر $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران که در بخش جراحی مغز و اعصاب بیمارستان امتیاز (سومین مرکز تروما در جنوب ایران) مورد بررسی قرار گرفته اند، تمام

اولیه ۲ میلی متر بود و کلیه بیمارانی که به مرکز ما مراجعه کرده اند سابقه مثبت از ترومای کوچک یا بزرگ سر داشتند. آزمون دقیق فیشر نشان داد که بین فراوانی توزیع جنسیت بیماران و گروه کرانیوستومی برهول رابطه آماری معنی داری وجود دارد ($P=0/007$). آزمون T نشان داد که بین میانگین سنی بیماران در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری وجود ندارد ($P=0/204$) (جدول ۱).
 ما ۱۳ مورد ($11/2\%$) هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه را نشان دادیم با مکان های متعدد که "احتمال خونریزی مکرر در فضای تحت سخت شامه" مطرح می شود. همه این موارد دارای سابقه مثبت داروهای ضد پلاکت و یا آسپیرین بودند و در اولین سی تی اسکن شاهد منطقه ای با چگالی بالا بودیم که نشان دهنده خونریزی حاد اضافه شده به هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه در زمان بستری بود. این موارد به پروتکل دگزاپریل ما پاسخ نداده اند، بنابراین کرانیوستومی برهول برای همه این موارد انجام شد.

بیمارانی که مبتلا به هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه همراه با سیتی اسکن تشخیص داده شده اند، بیمارانی که اطلاعات و پیگیری های آن ها به طور کامل تکمیل شد و بیمارانی که نمره GCS آن ها ۱۵، تون عضلانی بیشتر از ۱۳ و بدون ادم پایی بودند.
 معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر است: بیمارانی مبتلا به دیابت ملیتوس، بیمارانی که عوارض جانبی جدی را تجربه کرده اند، کسانی که حاضر به شرکت در مطالعه نشدند، کسانی که مرتباً داروهای ضد پلاکتی و ضد انعقادی مصرف می کردند.

یافته‌ها

حداکثر ضخامت هماتوم در زمان بستری اول در یک خانم ۵۷ ساله ۱۷ میلی متر بود که پروتکل دگزاپریل برای او آغاز شده بود. ضخامت هماتوم در ۳ ماه پیگیری به ۶ میلی متر کاهش یافت، در ۱۲ ماه پیگیری به ۲ میلی متر کاهش یافت. حداقل ضخامت هماتوم در زمان بستری

جدول ۱. توزیع فراوانی انواع متغیرهای بیمار در هماتوم مزمن subdural در دو گروه مطالعه (پروتکل Dexapril در مقابل کرانیوستومی Burr-hole).

P-value	پروتکل دگزاپریل	کرانیوستومی برهول	تمام مطالعات N=116	متغیر	
P=0.007	۶۳ (۶۰,۰٪)	۲ (۹,۱٪)	۶۴ (۵۵,۲٪)	مرد	جنس
	۳۸ (۳۶,۲٪)	۹ (۸۱,۸٪)	۴۷ (۴۰,۵٪)	زن	
P=0.065	۲۶ (۲۴,۸٪)	۶ (۵۴,۵٪)	۳۲ (۲۷,۶٪)	سمت چپ	محل هماتوم محل سخت شامه
	۵۲ (۴۹,۵٪)	۳ (۲۷,۳٪)	۵۵ (۴۷,۴٪)	سمت راست	
	۲۷ (۲۵,۷٪)	۲ (۱۸,۲٪)	۲۹ (۲۵,۰٪)	دوطرفه	
P=0.073	۴ (۳,۸٪)	۷ (۶۳,۶٪)	۱۱ (۹,۵٪)	حاد روی مزمن	حاد / مزمن
	۱۰۱ (۹۶,۲٪)	۴ (۳۶,۴٪)	۱۰۵ (۹۰,۵٪)	مزمن	
P=0.063	۵ (۴,۸٪)	۸ (۷۲,۷٪)	۱۳ (۱۱,۲٪)	بله	حفره دار
	۱۰۰ (۹۵,۲٪)	۳ (۲۷,۳٪)	۱۰۳ (۸۸,۸٪)	خیر	
P=0.059	۱۱۲ (۹۶,۶٪)	۴ (۳,۴٪)	۱۱۶ (۱۰۰٪)	خونریزی مجدد	
P=0.082	۱۰۵ (۹۰,۵٪)	۱۱ (۹,۴۸٪)	۱۱۶ (۱۰۰٪)	جمع	

بحث

در ۷۱ مورد (۶۱/۲٪) هیچ تغییری در ضعف اول و آخر مشاهده نشد و دلیل قانع کننده ای برای این عدم تفاوت وجود نداشت. علاوه بر این، هیچ یک از سی تی اسکن های مغزی پس از ۳ ماه پیگیری، عبور از خط وسط بیش از ۵ میلی متر نداشتند. یک مورد خونریزی مزمن تحت سخت شامه ای بین دو نیمکره بود که ضخامت هماتوم بعد از ۱۲ ماه پیگیری با پروتکل دگزاپرل از ۶ میلی متر به صفر میلی متر کاهش یافت. در موارد هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه با ضخامت بیش از ۱۰ میلی متر ما شاهد افزایش شاخص فاصله هسته های دم دار دوطرف (Bicaudate Index) در سی تی اسکن بودیم، بدین معنی که جذب هماتوم ممکن است منجر به افزایش فشار داخل جمجمه یا ونتریکولومگالی یا حداقل تغییر در جریان مایع مغزی نخاعی شود.

چندین تکنیک جراحی استاندارد برای هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه وجود دارد و جراحی اصلی ترین روش درمانی برای هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه علامت دار است. یک یا دو کرانیوستومی برهول کرانیوستومی با مته (Twist Drill Craniostomy)، کرانیوستومی و برداشتن غشاهای فرعی، استفاده از مخزن دائمی جهت شست و شو و تخلیه هماتوم، تعویض هماتوم با اکسیژن و تخلیه تحت مکش مداوم ساب گالئال می باشد (۴).

اثر دگزامتازون همچینین در کاهش ورم مغزی شناخته شده است، ویژگی ای که قبلاً در هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه بررسی نشده است. ادم مغزی می تواند به دلیل نشت مایعات از طریق سد خونی مغزی ظاهر شود و مربوط به طراحی جریان خون مغزی باشد (۳).

مورد قبول ترین نظریه شکل گیری و عود هماتوم مزمن مغزی، فعال سازی مداوم آبشار التهابی و نشت مداوم گلبول های قرمز در لایه های سلول مرزی مختلط سخت شامه می باشد (۵ و ۶). بر اساس مطالعات قبلی، مهارکننده های ACE ممکن است از طریق مهار رگ زایی

نقش مهمی در کاهش این نشت داشته باشند. از این رو، تثبیت لایه های سلول مرزی سخت شامه ممکن است روشی مفید و در عین حال عملی به منظور به حداقل رساندن فعال سازی مکرر آبشار التهابی و در نتیجه به حداقل رساندن نشت گلبول های قرمز در لایه های سلول مرزی سخت شامه باشد (۶).

مطالعه دگزاپرل یک کارآزمایی بالینی دگزامتازون و کاپتوپریل برای هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه است. از نظر ما، این اولین آزمایش ترکیبی دارویی برای هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه می باشد. بر اساس ارزیابی های عصبی پیش درمانی و پس درمانی، نتیجه کلی خوب بوده است.

مطالعه ما ۱۳ مورد (۱۱،۲٪) را نشان داد که هماتوم چند حفره ای "احتمال خونریزی مکرر در فضای درون حفره ای" داشتند. همه این موارد دارای سابقه مثبت مصرف داروهای ضد پلاکت و هماتوم با چگالی بالا در اولین سی تی اسکن داشتند که نشانگر هماتوم حاد اضافی شده به هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه در زمان بستری می باشد. این موارد به پروتکل دگزاپرل ما پاسخ نداده اند، بنابراین کرانیوستومی برهول برای همه این موارد انجام شد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان داده است که دگزاپرل برای کاهش جراحی و درمان هماتوم مزمن فضای تحت سخت شامه با حداقل عوارض جانبی مؤثر است. مصرف داروی دگزاپرل می تواند باعث تسریع در درمان جراحی در رسیدن به عود کمتری شود.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع از سوی نویسندگان بیان نشده است.

منابع

- converting enzyme inhibition for arterial hypertension reduces the risk of recurrence in patients with chronic subdural hematoma possibly by an antiangiogenic mechanism. *Neurosurgery*. 2007;61(4):788-92; discussion 792-3.
6. Neidert MC, Schmidt T, Mitova T, Fierstra J, Bellut D, et al., Preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor usage in patients with chronic subdural hematoma: Associations with initial presentation and clinical outcome. *J Clin Neurosci*. 2016; 28:82-6.
 7. Oktay K, Olguner SK, Sarac ME, Özsoy KM, Cetinalp NE, Gezercan Y, et al. Treatment of chronic subdural hematoma: 5-year clinical experience. *Gaziantep Medical Journal*. 2016; 22(3):118-23.
 8. Fu S, Li F, Bie L. Drug therapy for chronic subdural hematoma: bench to bedside. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018; 56: 16-20.
 1. Yadav YR, Parihar V, Namdev H, Bajaj J. Chronic subdural hematoma. *Asian journal of neurosurgery*. 2016;11(4):330.
 2. Chari A, Hocking KC, Broughton E, Turner C, Santarius T, Hutchinson PJ, et al. Core outcomes and common data elements in chronic subdural hematoma: a systematic review of the literature focusing on reported outcomes. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(13):1212-9.
 3. Edlmann E, Thelin EP, Caldwell K, Turner C, Whitfield P, Bulters D, et al. Dex-CSDH randomised, placebo-controlled trial of dexamethasone for chronic subdural haematoma: report of the internal pilot phase. *Scientific Reports*. 2019;9(1):58-85.
 4. Doan NB, Nguyen H, Janich K, Montoure A, Mohit P, Shabani S, et al. A novel application of the integra camino bolt for the drainage of chronic subdural hematoma: A technical note. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2018;13(2):380.
 5. Weigel R, Hohenstein A, Schlickum L, Weiss C, Schilling L, Angiotensin

Cite this article as:

Niakan A, Khalili H, Taheri R. The Long-Term Prospective Follow up Protocol for the Treatment of Chronic Subdural Hematoma: A Dexapril Study. *Sadra Med Sci J* 2021; 9(2): 153-158.