Intracerebrální krvácení

MUDr. Martin Šrámek

Komplexní cerebrovaskulární centrum, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Intraparenchymové hemoragie (ICH) tvoří 10–20 % všech cévních mozkových příhod (CMP) s výrazně vyšší mortalitou oproti ischemickým. V hloubce hemisféry je lokalizováno 55 % hematomů, 30 % lobárně a 15 % v oblasti kmene. Nejčastější příčinou je hypertenzní vaskulopatie, dále amyloidová angiopatie, cévní malformace nebo tumor. Pacienti s ICH vyžadují JIPovou péči, hlavním cílem léčby je normalizace TK intravenózními antihypertenzivy, úprava koagulace u antikoagulovaných pacientů a terapie edému. Preventivní podávání antiepileptik není doporučeno. Neurochirurgické řešení se uplatňuje u mozečkových a povrchově uložených hematomů. Nasazení antikoagulační terapie po prodělaném ICH je ve výjimečných případech možné, alternativou při fibrilaci síní je uzávěr ouška levé síně.

Klíčová slova: intraparenchymová hemoragie, hypertenze, edém, koagulopatie, antikoagulační léčba.

Intracerebral hemorrhage

Intraparenchymal hemorrhage (ICH) accounts for 10–20 % of all strokes, its mortality is much higher compared to ischemic strokes. 55 % of hematomas are localised deeply in brain hemisphere, 30 % in lobes and 15 % in the brain stem. The most frequent causes of ICH are hypertensive vasculopathy, amyloid angiopathy, vessel malformation or tumors. ICH patients should be admitted to an ICU, the goal of therapy is blood pressure normalisation using intravenous drugs, coagulopathy treatment in patients on anticoagulation therapy and cerebral edema treatment. Prophylactic antiseizure medication is not recommended. Surgical treatment is effective in cerebellar or superficial hemorrhages. Anticoagulation after ICH is possible in carefully selected patients, an alternative approach in atrial fibrillation patients is left appendage closure.

Key words: intraparenchymal hemorrhage, hypertension, edema, coagulopathy, anticoagulation.

Epidemiologie, etiologie

Intraparenchymové hemoragie (ICH) tvoří u naší populace cca 10–20 % všech mozkových příhod. Klinický průběh je oproti ischemickým cévním mozkovým příhodám (CMP) závažnější, 30denní mortalita dosahuje až 40 %, roční přes 50 % (van Asch et al., 2010). V léčbě ICH bohužel nemáme k dispozici kauzální léčbu, jako jsou rekanalizační postupy v případě iCMP (IVT – intravenózní trombolýza, endovaskulární trombektomie); soustředíme se tedy na terapii komplikací, které obvykle ICH provázejí (Hemphill et al., 2015).

Většina krvácení – až 85 % – je lokalizována supratentoriálně, nejčastěji v hloubce hemisféry

(„typická krvácení“ – bazální ganglia, capsula interna, thalamus) – v 55 %, méně často kortiko-subkortikálně („lobární“, „atypické“) – ve 30 %. Infratentoriálně lokalizované hematomy tvoří jen 15 %, z nich kmenové 5 % a mozečkové 10 %.

Nejčastější příčinou ICH je hypertenze, která postupně vede k rozvoji hypertenzní vaskulopatie tepen malého kalibru (a. lenticulostriata, aa. perforantes v oblasti thalamu, větve a. basilaris, a. cerebelli superior, a. cerebelli inferior anterior), mechanismem degenerace a hypertrofie média s rozvojem lipohyalinózy, fibrinoidní nekrózy a Charcot Bouchardových mikroaneuryzmat. Na CT či MR nacházíme obraz leukoaraiózy spíše v hloubce mozkové tkáně, kde také bývají

lokalizována krvácení této etiologie. Typická, hypertenzní krvácení jsou spojena s cca 2 % ročním rizikem recidivy.

Také akutní extrémní zvýšení krevního tlaku u dosud zdravého jedince (eklapsie, ...) může vzácně vést ke vzniku ICH.

Další častou příčinou ICH je amyloidová angiopatie s postupnou degradací tepen malého a středního kalibru mechanismem ukládání amyloidu. Vzniku klinicky významného krvácení často předchází mnohočetná, klinicky nemá mikroskopická krvácení s obrazem „microbleeds“ na specifických MR sekvencích (SWI, T2*). Amyloidová angiopatie postihuje spíše starší pacienty, lokalizace hematomu je

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Šrámek, martin.sramek@gmail.com
Komplexní cerebrovaskulární centrum, Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice, U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(2): 94–97
Článek přijat redakcí: 5. 9. 2016
Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2017

převážně lobární a je spojena s vysokým, až 15% ročním rizikem recidivy krvácení.

Poruchy koagulace se podílejí na vzniku významného množství ICH. Příčina je nejčastěji iatrogenní – terapie antikoagulační (warfarin, NOAC – non-vitamin K orální antikoagulancia) či antiagregační (zejména duální), případně jejich kombinace. Pacienti na antikoagulační terapii tvoří 12–20% všech ICH. Také podání fibrinolytik (u iCMP, plicní embolie) může vzácně vést ke vzniku ICH. ICH může být komplikací koagulopatie s nedostatkem koagulačních faktorů u pacientů s jaterní lézí (chronický abusus alkoholu, ...) či trombocytopenie u krvetvorných poruch (leukémie, ...).

Další významnou skupinu ICH tvoří krvácení do patologické léze, jako je AVM (arterio-venózní malformace), kavernom nebo tumor. Z tumorů se krvácením nejčastěji projeví glioblastomy, případně metastáty (karzinom plic, melanom). Primárně ischemické léze (iCMP, venózní infarkt) mohou prodělat hemoragickou transformaci.

Mezi vzácné příčiny krvácení patří abusus drog (kokain, amfetamin, pseudoefedrin) s převážně lobární lokalizací krvácení.

Diagnostika

Klinický náález při ICH se výrazně neliší od iCMP. Rychle progredující porucha vědomí a vysoké hodnoty tlaku krve (TK) mohou svědčit pro progredující krvácení, rozhodující pro diagnostiku jsou však zobrazovací metody.

Nativní CT mozku je pro svou vysokou senzitivitu, dostupnost a rychlost provedení zlatým standardem v diagnostice ICH, alternativou je MR se specifickými sekvencemi (gradient echo, T2*). Pokud se jedná o krvácení v typické lokalizaci u hypertonika nad 60 let věku, může být nativní CT dostačujícím vyšetřením, v ostatních případech doplňujeme CT angiografie (CT AG) k vyloučení patologického substrátu krvácení (cévní malformace, kavernom, tumor, ...). Extravazace kontrastní látky v místě hematomu (spot sign) může identifikovat pacienty s vysokým rizikem progresu krvácení, které hrozí zejména v prvních hodinách po vzniku.

Při přetrvávajícím podezření na sekundární etiologii krvácení doplňujeme kontrolní MR či MR angiografie (AG MR) s odstupem potřebným k resorpci hematomu (1–3 měsíce), alternativou při suspekci na cévní patologii je digitální subtrakční angiografie (DS AG).

Stratifikace péče

Výsledný klinický stav pacienta s ICH závisí na velikosti hematomu, jeho lokalizaci, klinickém stavu, věku a dalších faktorech. Představu o prognóze pacienta nám dává ICH skóre, sedmistupňová škála, které slouží ke zhodnocení stavu pacienta ihned po stanovení diagnózy.

Hodnocené kategorie jsou GCS (Glasgow coma scale) při přijetí (13–15: 0b, 5–12: 1b, 3–4: 2b), objem krvácení (do 30 ml: 0b, nad 30 ml: 1b), infratentoriální zdroj krvácení (ne: 0b, ano: 1b), přítomnost krve v komorách (ne: 0b, ano: 1b) a věk pacienta (do 80 let: 0b, nad 80 let: 1b). Skóre tvoří součet bodů za jednotlivé kategorie, se stoupající hodnotou se zhoršuje prognóza pacienta. Pacienti se skóre 0–4 jsou indikováni k plné intenzivní terapii, pacienti s vysokým skóre (5, 6) mají velmi špatnou prognózu, 30denní mortalita je udávána na 100%.

ICH skóre je nezávislý a objektivní nástroj k úvodnímu zhodnocení stavu pacienta, samotná vysoká hodnota skóre však není dostatečnou indikací k případnému omezení terapie a je třeba přihlížet k dalším okolnostem (biologický stav pacienta, komorbidita, lokalizace krvácení, antikoagulační terapie, ...).

Specifika JIPové péče

Prakticky všichni pacienti s ICH jsou indikováni k hospitalizaci na lůžku JIP, péče o ně má některá specifika.

V prevenci tromboembolické nemoci (TEN) je v prvních dnech doporučeno používání intermitentní pneumatické komprese a kompresních punčoch na dolních končetinách, jejich dostupnost v ČR je však nedostatečná. Po stabilizaci velikosti hematomu na kontrolním CT (cca druhý až čtvrtý den) je možné pacienta převést na obvyklou preventivní dávku nízkomolekulárního heparinu (LMWH).

Rehabilitaci zahajujeme časně (druhý den po přijetí) s cílem prevence vzniku kontraktur a aktivace hybnosti na paretických končetinách. Podmínkou je hemodynamická stabilita pacienta, zejména nesmí docházet k nadměrné elevaci TK při cvičení.

Poruchy krevního tlaku

Vysoké hodnoty krevního tlaku doprovázejí většinu ICH a jejich normalizace je jedním z hlavních problémů terapie akutního stadia. Cílem je snížení hodnoty systolického TK pod 140 mmHg,

výhodou je zavedení arteriálního katétru ke kontinuálnímu měření hodnot a případné úpravě dávky léčiv. Preferujeme intravenózní podávání medikace pro okamžitý nástup účinku. Nejčastěji používáme urapidil, dále labetalol, esmolol či enalapril, iniciálně je možné použít isosorbiddinitrát, jako lék „poslední záchrany“ nitroprusid. Po zvládnutí iniciálního stadia přecházíme na perorální formu medikace s dlouhodobým cílem udržet hodnoty TK do 130/80. Konkrétní preparát volíme dle interních komorbidit, jednou z často používaných možností je kombinace perindoprilu s indapamidem.

V případě nízkých hodnoty TK (systola pod 100 mmHg) podáváme volemexpanzéry (Volumen, ...), případně zahájíme podporu oběhu katecholaminy. Hypotenze se však u ICH vyskytuje jen zřídka, prakticky výlučně v rámci jiných komplikací (septický šok, kardiální selhávání, ...).

Korekce hemostázy

U pacientů s významným vrozeným deficitem koagulačních faktorů nebo těžkou trombocytopenií je indikováno podání chybějících faktorů (Prothromplex – faktory závislé na vitaminu K – f. II, VII, IX, X; mrazená plazma – všechny kolující faktory) či trombocytů. Hranice trombocytopenie, od kdy podáváme substituci, je nejasná, v literatuře lze najít údaje od 10 000 do 50 000/ul (Caceres, Goldstein, 2012). Naopak u pacientů s normálním počtem trombocytů, kteří prodělali ICH na antiagregační terapii, není podání trombocytů doporučeno, ve studii vedlo k horším klinickým výsledkům (Baharoglu et al., 2016).

Nejčastější koagulopatie jsou iatrogenní při antikoagulační léčbě. U warfarinizovaných pacientů s ICH samozřejmě warfarin vysazujeme a podáváme i.v. vitamin K (Kanavit), další terapii zahajujeme při hodnotách INR (International Normalised Ratio) nad 1,3, cílem je normalizace INR v co nejkratší době.

K dispozici máme intravenózní koncentrát vitamin K dependentních faktorů – Prothromplex. Jeho dávkování závisí na hmotnosti pacienta a hodnotě INR, většinou však postačí podání jednoho balení, u extrémních hodnot INR či hmotnějších pacientů potřebujeme balení dvě. Úprava INR je prakticky okamžitá, v průběhu několika hodin však dochází k postupné konsumpci dodaných faktorů a může nastat opětovné zvýšení INR. Je tedy nutné INR kontrolovat první den hos-

pitalizace v nejméně šestihodinových intervalech a dle potřeby podání Prothromplexu zopakovat.

Podání mražené plazmy (FFP) může být alternativou k Protromplexu, je však časově náročnější (doručení a rozmražení plazmy,...) a vzhledem k nutnosti podání více jednotek může vést k objemovému přetížení oběhu.

U moribundních pacientů s ICH skóre nad 4 je možnou variantou pouze podání Kanavitu.

V případě ICH při terapii dabigatranem máme k dispozici specifické antidotum – idarucizumab (Praxbind). Jedná se o intravenózní monoklonální protilátku s vysokou afinitou k dabigatranu (300x vyšší než je vazba dabigatranu k trombinu). Její podání vede k prakticky okamžité úpravě koagulace přetrvávající až 24 h, vzhledem k vysoké specifitě nedochází k hyperkoagulačnímu stavu. Dávkování je jednoduché – obsah balení (2 lahvičky á 2,5g) ve formě dvou infuzí po deseti minutách, nebo dvou bolusových injekcí. Jen ve výjimečných případech (požití velkého množství tablet) je možné podat dvě balení léku (tedy celkem čtyři lahvičky).

Při ICH na terapii xabany (apixaban, rivoraxaban) zatím specifické antidotum k dispozici není, probíhající klinické studie (adnexanet alfa, ciraparantag) však mají slibné výsledky. Při poslední dávce xabanu před maximálně čtyřmi hodinami podáváme aktivní uhlí. Jako substituční léčbu lze off-label podat Prothromplex (jedno balení) v pomalé infuzi, případně koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (FEIBA, jedno balení v pomalé infuzi) (Heidbuchel et al., 2015).

Antiepileptika

Rutiní preventivní podávání antiepileptik u ICH není doporučeno. Při symptomatickém epileptickém paroxysmu samozřejmě akutně podáme antikonvulziva (diazepam, clonazepam,...). Pokud by při opakování paroxysmu hrozilo vysoké riziko recidivy krvácení (neošetřené aneurysma,...), je vhodné pacientovi již po prvním paroxysmu nasadit preventivně antikonvulziva. Pacienti s poruchou vědomí, která nekoresponduje s rozsahem ICH na CT, mají být vyšetřeni EEG (elektroencefalografie) a při zachytu elektrické záchvatové aktivity opět zahájíme léčbu antikonvulziv. Riziko rozvoje sekundární epilepsie po prodělané ICH je vyšší u pacientů mladších a s lobární lokalizací hematomu, samotná tato lokalizace krvácení však není indikací k preventivní léčbě.

Léčba edému

Základním opatřením při hrozícím edému mozku je uložení pacienta do polohy se zvýšenou polohou hlavy (cca 30° nad horizontálu), kdy dochází ke zlepšení žilního návratu, a tím ke snížení objemu krve v mozku. Pokud má pacient tracheostomickou kanylu, je nutné se vyvarovat příliš těsného utažení fixační pásky tak, aby nekomprimovala krční žíly. Neklid je doprovázen zvýšením intrakraniálního tlaku (ICP), proto neklidné pacienty sedujeme.

Z farmak podáváme bolusově manitol ve formě 20% roztoku v dávce 0,5 g/kg váhy (cca 150 ml), časový rozestup mezi dávkami je 4–12 h, cílová osmolalita 310–320. Při léčbě sledujeme v laboratorii kromě osmolality také renální parametry, dbáme na současný dostatečný příjem tekutin. Další možností je podávání hyperosmolárního roztoku NaCl (typicky 10%) ve formě bolusů od 30 do 70 ml, cílem je dosažení natrémie 145–155 mmol/l. Roztok NaCl podáváme do centrálního žilního katétru. Pro docílení maximálního efektu je možné oba léky podávat střídavě (např. manitol 20% 150 ml v 06 – 12 – 18 – 24 hod a NaCl 10% 50 ml v 09 – 15 – 21 – 03 hod).

Podávání kortikosteroidů (dexamethazon,...) u ICH není doporučeno pro jejich neúčinnost na tento typ edému (vazogenní) a vyšší výskyt komplikací.

Možnosti neurochirurgické léčby u ICH

Nezastupitelnou roli v terapii ICH hraje neurochirurgie, proto by pacienti a jejich RDG dokumentace měli být konzultováni se spádovým neurochirurgickým (NCH) pracovištěm. Cílem operačního řešení je snížení ICP, prevence herniace, redukce postižení okolní tkáně edémem a toxickými rozpadovými produkty a v případě sekundárního ICH vyřazení zdroje krvácení (AVM, kavernom, tumor,...).

K operačnímu řešení jsou indikováni pacienti s ICH v oblasti mozečku a deteriorací neurologického stavu, kompresí mozkového kmene nebo obstrukčním hydrocefalem. Typicky se jedná o krvácení s velikostí nad 3 cm, operační výkon bývá prováděn urgentně.

U povrchově uloženého hematomu (cca do 1 cm hloubky), zejména s výrazným edémem či zhoršováním klinického stavu, může být zvažována evakuace hematomu. Dekompresní kraniotomie může vést k redukci mortality u pacientů

s hematomem uloženým v hloubce hemisféry s výrazným edémem refrakterním na konzervativní léčbu.

Definitivní rozhodnutí o operačním řešení náleží do rukou erudovaného neurochirurga, úlohou neurologa je zejména včasné referování o případném zhoršování stavu a také příprava pacienta k operaci, nejčastěji normalizace koagulačních parametrů u warfarinizovaných pacientů.

Farmakoterapie po prodělaném ICH

Antikoagulancia

V současnosti nemáme k dispozici klinickými studiemi podložená doporučení, proto je rozhodnutí o případné antikoagulaci pacienta po ICH vždy individuální a mimořádně obtížné. Nasazení antikoagulační léčby spíše volíme u pacientů ve vysokém riziku tromboembolizmu (chlopenní náhrada, kardioembolická iCMP v anamnéze) nebo s modifikovatelnými příčinami ICH (vysoké INR, trojkombinace antitrombotické terapie, nekontrovaná hypertenze). Naopak se jí vyhýbáme u pacientů s lobární lokalizací hematomu (výrazně vyšší riziko recidivy oproti jiným lokalizacím), ve vyšším věku (nad 80 let), s vícečetnými microbleeds na MRI (>30), chronických alkoholiků či nedobře kompenzovaných hypertonií. Pokud pacient prodělal ICH na terapii warfarinem (bez ohledu na vstupní hodnotu INR) a rozhodneme se pro pokračování antikoagulační terapie, volíme léčiva ze skupiny NOAC, vzhledem k lepšímu bezpečnostnímu profilu v redukované dávce (dabigatran 2x110 mg, apixaban 2x2,5 mg). Výjimku tvoří pacienti s chlopenní náhradou, pro které alternativní terapie není k dispozici. Pro pacienta, který prodělal ICH na terapii některým z NOAC, volíme jiný přípravek z této skupiny (apixaban při zakrvácení na dabigatranu a naopak). Pokud se rozhodneme antikoagulancia nasadit, volíme odstup 4–8 týdnů od příhody; o nutnosti bridging terapie LMWH v tomto období nepanuje shoda. Alternativním postupem u pacientů s fibrilací síní (Fis) a vysoce rizikových z hlediska recidivy ICH (lobární, četné microbleeds,...) je katetrizační uzavěření ouška levé síně.

Antiagregancia

Nasazení antiagregační terapie je u pacientů po ICH v indikovaných případech možné

(infarkt myokardu v anamnéze,...), časový odstup volíme v rozmezí 7–14 dnů dle objemu hematomu.

Statiny

Data o užívání statinů po ICH jsou kontroverzní, k jejich nasazení se kloníme u pacien-

tů s výraznou hyperlipidémií, kde je nejspíše bezpečné.

Závěr

Intraparenchymové hemoragie představují prognosticky velmi závažnou skupinu cévních onemocnění mozku. Při absenci kauzální tera-

pie krvácení se soustředíme na léčbu komplikací, mezi které patří zejména edém mozku, hypertenze a případná koagulopatie, v indikovaných případech je na místě intervence neurochirurga. Důsledná kompenzace hypertenze a přísný výběr pacientů indikovaných k antitrombotické léčbě je úkolem pro ambulantní péči.

LITERATURA

1. Baharoglu MI, Cordonnier CH, Al-Shahi SR, de Gans K, Koopman MM, Brand A, Majoie CB, Beenen LF, Marquering HA, Vermeulen M, Nederkoorn PJ, de Haan RJ, Roos YB. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2016; 387: 2605–2613.

2. Caceres JA, Joshua NG. Intracranial Hemorrhage. *Emergency medicine clinics of North America* 2012; 30: 771–794.

3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–1507.

4. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on

Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2015; 46: 2032–2060.

5. Tomek A. Neurointenzivní péče. Praha: Mladá fronta 2014: 275.

6. van Asch CJ, Luits MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet Neurology* 2010; 9: 167–176.