

Hemostyptika u pacientů s rupturou aneuryzmatu

NE!

doc. MUDr. Aleš Hejčl, Ph.D.^{1,2,3}, prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.¹

¹Neurochirurgická klinika Masarykovy nemocnice a Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu v Brně, Cévní program

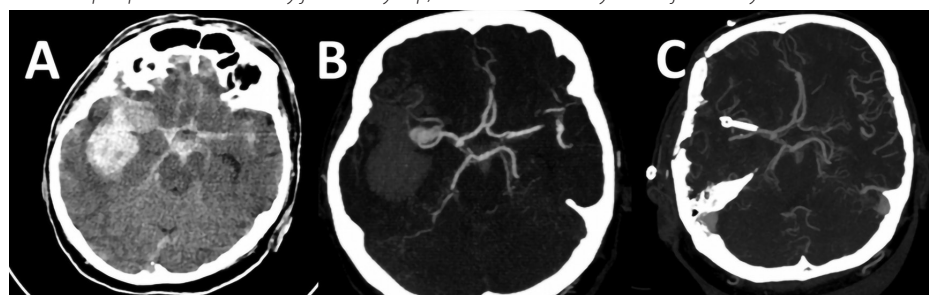
³Ústav experimentální medicíny Akademie věd ČR, Praha

Spontánní subarachnoidální krvácení (SAK) je příčinou 2 až 7 % všech iktů, avšak podíl morbidit a mortality (MM) na celkové MM cévních mozkových příhod (CMP) je mnohem vyšší. Nejčastější příčinou SAK, a to až v 85 %, je ruptura intrakraniálního aneuryzmatu (IA) s incidencí pohybující se dle různých studií od 2 do 22,5 případu na 100 000 obyvatel za rok (Connolly et al., 2012). Incidence SAK v posledních letech klesá, což je nejspíše způsobeno lepší léčbou hypertenze a také omezením kouření (Nieuwkamp et al., 2009). Mortalita u pacientů po SAK se přitom pohybuje kolem 35 %.

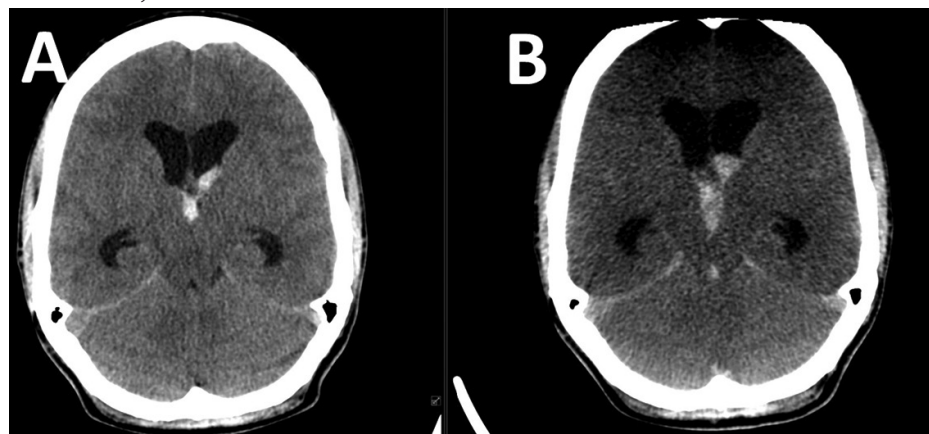
Jednou z komplikací této, již tak těžké CMP, je recidiva krvácení. K té dochází mimo jiné na podkladě např. hypertenzní špičky či rozpuštěním části hematomu aktivací fibrinolytického systému (Roos et al., 2003). Zatímco v 2. polovině 20. století byla obvyklá politika odložené operativy prasklých intrakraniálních aneuryzmat, od 80. let 20. století postupně převládla a dnes již zcela dominuje jejich akutní operativní léčba (Obr. 1). Přesto je riziko časně reruptury do 24 hodin 4–14 %, což má za následek výrazné zhoršení klinického výsledku (Hillman et al., 2002; Kassell et al., 1983; Naidech et al., 2005; Ohkuma, Tsurutani et Suzuki, 2005) (Obr. 2). Proto je nutno nadále činit a hledat takové kroky a postupy, které zabrání vzniku reruptury, a tím zlepšit výsledky léčby pacientů s prasklým IA.

Jednou z příčin časně reruptury je hypertenze. V rámci prevence reruptury v době před zajištěním prasklého aneuryzmatu chirurgicky či endovaskulárně je tedy nutno vyhnout se hypertenzním špičkám. Z pochopitelných důvodů nejsou k dispozici prospektivní randomizované studie, které by jasně identifikovaly bezpečnou horní hranici tlaku. Dle American Heart Association se doporučuje udržet systémový tlak pod 160 mmHg

Obr. 1. A. Pacientka s masivním SAK a objemným intracerebrálním hematomem v pravém temporálním laloku. Na CT angiografii (B) je patrné aneuryzma bifurkace střední mozkové arterie vpravo. C. Kontrolní CT mozku 1. pooperační den. Patrný je titanový klip, zatímco vak aneuryzmatu je zcela vyřazen



Obr. 2. A. Pacient po ruptuře aneuryzmatu zadní spodní mozečkové tepny (PICA) před 10 lety. CT při příjmu v noci prokazuje hemocefalus. Operace byla indikována na ráno. Nicméně v noci došlo ke zhoršení pacienta. Akutní CT prokázalo progresi hemocefalu (více hematomu v komorách včetně akveduktu) s rozvojem obstrukčního hydrocefalu

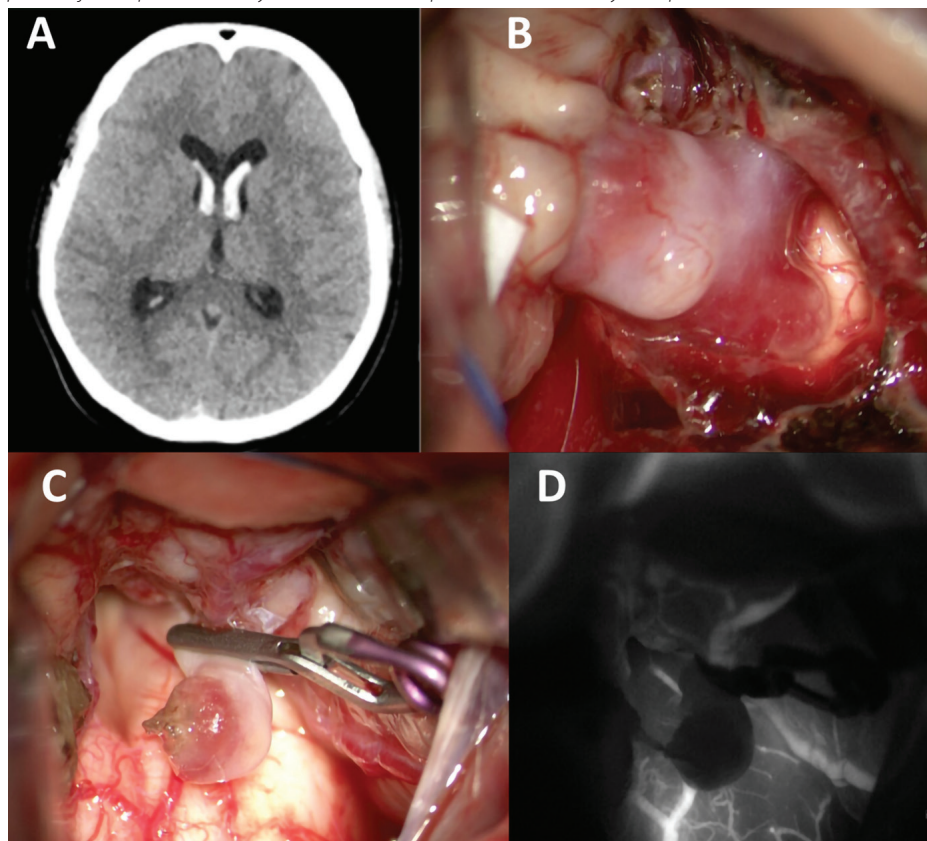


před zajištěním prasklé výdutě (Connolly et al., 2012). Společnost pro neurointenzivní péči zase stanovila horní hranici středního systémového tlaku 110 mmHg, nicméně s přihlédnutím k premorbidním hodnotám u jednotlivých pacientů (Diringer et al., 2011). Ke snížení tlaku by se mělo použít dobře titrovatelné, krátkodobě působící antihypertenzivum, jako například urapidil či labetalol (Rouanet et al., 2019). Dalším důležitým faktorem je také dostatečná sedace u neklidných či intubovaných pacientů.

Další možnou příčinou reruptury je pak rozpuštění trombu, a tím povolení dočasné zátky v místě defektu stěny aneuryzmatu ak-

tivací fibrinolytického systému. A to i přesto, že pacienti po SAK mají významně kratší koagulační čas, rychlejší nástup koagulace, kratší koagulační čas a vyšší pevnost koagula v porovnání se zdravými jedinci (Hvas et al., 2020). Nabízí se tedy použití antifibrinolytik, které inhibují rozpouštění koagula. Jednou z nejvíce zkoumaných látek z této skupiny je kyselina tranexamová (TXA) – Exacyl®. TXA je syntetickým analogem aminokyseliny lyzinu. Její antifibrinolytický účinek je dán vyblokováním 4 až 5 receptorů pro lyzin na plazminogenu, což snižuje jeho přeměnu na plazmin, a tím brání degradaci fibrinu. TXA byla poprvé syntetizována japonskými vědci Shosuke

Obr. 3. 38letá pacientka po ruptuře aneuryzmatu kortikální větve zadní spodní mozečkové tepny (PICA) s hemocefalem na vstupním CT mozku (A). Perioperační obraz aneuryzmatu vystupujícího z kortikálního segmentu PICA (B). Vrchlík aneuryzmatu s místem ruptury adhezuje ke tkáni mozečku. C. Vak aneuryzmatu po odpreparování a nasazení klipu na jeho krček. D. Perioperační angiografie (ICG – indocyanine green) prokazuje kompletní okluzi výdutě – tmavá, bez plnění barvivem; cévy svítí (patentní)



a Utako Okamoto (Watts et Okamoto, 2016). TXA má přibližně 8× vyšší účinnost oproti staršímu analogu, kyselině ε-aminokapronové. Autoři z Columbia University hodnotili vliv kyseliny ε-aminokapronové (EAKA) na riziko recidivy krvácení u pacientů se SAK po ruptuře aneuryzmatu (Starke et al., 2008). U pacientů po aplikaci EAKA došlo ke statisticky významné redukci recidivy krvácení z 11,4 % na 2,7 %. Přitom léčba EAKA nevedla k významnému nárůstu ischemických komplikací, jak by se dalo očekávat. Na druhou stranu však byl patrný 8násobný nárůst hluboké žilní trombózy ve skupině léčené EAKA. Tato situace přesto nevedla k vyššímu výskytu plicní embolie u pacientů léčených EAKA.

V roce 2002 vyšla první studie porovnávající pacienty se SAK po ruptuře aneuryzmatu léčených TXA a pacienty bez léčby touto látkou (Hillman et al., 2002). 70 % pacientů mělo aneurysma vyřešeno chirurgicky či endovaskulárně do 24 hodin od přijetí do nemocnice. I přesto došlo v kontrolní skupině k novému krvácení u 27 jedinců (10,8 %) v porovnání

se 6 (2,4 %) pacienty ve skupině léčené TXA. Rozdíly v časném rebleedingu přesto nevedly ke statisticky významné změně v klinických výsledcích u obou skupin po 6 měsících od SAK.

V literatuře bylo často uváděno, že výše uvedená švédská studie neměla dostatečně velký vzorek pacientů k prokázání statisticky významného rozdílu u obou skupin. Proto byla holandskými autory realizována studie nová, uváděná pod akronymem ULTRA (Germans et al., 2013). V letošním roce byly publikovány výsledky této multicentrické klinické studie 3. fáze (Post et al., 2021). Tranexamová kyselina byla nasazena ihned po diagnóze SAK a podávána do doby ošetření aneuryzmatu, maximálně však 24 hodin. Do studie bylo zařazeno 955 pacientů, z toho 480 bylo randomizováno do skupiny léčené TXA a 475 do skupiny kontrolní (standardní léčebný protokol). Reruptura se vyskytla u pacientů léčených TXA v 10 % a u kontrolní skupiny ve 14 % (OR 0,71). Klinický výsledek po 6 měsících se však u obou skupin nelišil. Ani tato studie tedy

nepotvrdila účinnost podání TXA v akutní fázi ruptury aneuryzmatu.

Již autoři švédské studie z roku 2002 zdůrazňují zásadní přínos časné intervence a dobré spolupráce s lokálními nemocnicemi při prevenci nového krvácení z aneuryzmatu. Když si uvědomíme, že tato studie byla realizována před více než 20 lety, konkrétně v letech 1997–2000, máme v dnešní době při komunikaci s lokálními nemocnicemi daleko větší možnosti. Významným přínosem je způsob zasílání a konzultace snímků elektronicky pomocí systému ePACS®. Navíc např. v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem máme přímé spojení se všemi nemocnicemi Krajské zdravotní, a.s., a proto provedení CT či CT angiografie v jiné nemocnici (např. Chomutov, Most, Teplice či Děčín) lze hodnotit přímo, bez jakéhokoli časového prodloužení oproti provedení CT v ústecké nemocnici. Toto je další zjednodušení komunikace mezi lékaři v Ústeckém kraji a zrychluje tak indikaci k sekundárnímu transportu pacienta se SAK do komplexního cerebrovaskulárního centra (KCC). Navíc švédská studie zahrnuje sekundární překlad do neurochirurgického centra vzdáleného až 300 km. Oproti tomu je síť KCC v ČR výrazně hustší. Všechny tyto rozdíly umožní rychlé zajištění sekundárního transportu do KCC v ČR.

Dalším krokem, který v posledních letech zjednodušil a urychlil ošetření prasklého aneuryzmatu, je rozvoj neurozobrazovacích metod. Standardní součástí vyšetření pacienta se SAK je nativní CT mozku následované CT angiografií od aortálního oblouku až po vrchlík lebky. Zobrazení cév, především sekvence MIP (maximum intensity projection) s následnými 3D rekonstrukcemi intrakraniálních tepen umožní ve většině případů dostatečně přesnou a citlivou diagnostiku aneuryzmatu, jeho tvaru a také vztahu k mateřské tepně. Tím se vyhneme nutnosti provedení diagnostické digitální subtrakční angiografie (DSA), která standardně vyžaduje přítomnost intervenčního radiologa a jeho týmu s nutností přípravy angiografického sálu a pacienta k tomuto vyšetření. Navíc je často potřebná přítomnost anesteziologa. DSA, dříve standardně užívané, prodlužovalo diagnostiku aneuryzmatu. V současné době však již není pro většinu běžně řeše-

ných prasklých aneuryzmat DSA nutné a zcela postačí provedená CT angiografie, jejíž 24hodinová dostupnost je dnes naprostým standardem. Proto může být CT angiografie provedena již v okresní nemocnici a během sekundárního transportu do KCC lze plánovat až již operaci, či endovaskulární výkon.

Dalším významným krokem v prevenci reruptury intrakraniálního aneuryzmatu je včasné ošetření aneuryzmatu. V našem KCC držíme 24hodinovou službu či příslužbu cévního neurochirurga stejně jako intervenčního neuroradiologa. Společná domluva obou specialistů o typu léčby probíhá buď na akutním příjmu, nebo ještě v době

sekundárního transportu do našeho centra. Snažíme se všechna aneuryzmata ošetřit ihned po příjezdu do našeho centra a pouze ve výjimečných případech ponecháme řešení na ranní hodiny následujícího dne (Obr. 3). Touto politikou se nadále snažíme redukovat riziko reruptury a umožnit včasnou léčbu vazospasmů.

Závěr

Všechny výše uvedené kroky, tedy rychlá neinvazivní diagnóza intrakraniálního aneuryzmatu, online komunikace mezi nemocnicemi, stejně jako okamžité ošetření aneuryzmatu, vedou k prevenci časné

reruptury, a tím snížení významu antifibrinolytik v problematice SAK, navíc ve světle nedostatečných důkazů jejich účinku na zlepšení klinických výsledků u pacientů po ruptuře IA. Pokud se v budoucnosti prokáže, že antifibrinolytika významným způsobem snižují riziko reruptury a zlepšují výsledky léčby prasklých IA, mohou se stát standardní součástí algoritmu v akutní fázi SAK. Do té doby je však nutno se spolehnout především na rychlou diagnostiku, přímočarou online komunikaci a snahu o včasné ošetření IA.

Práce byla podpořena vnitřním grantem

Krajské zdravotní, a. s. IGA-KZ-2020-1-15

a IGA-KZ-2019-1-11.

LITERATURA

1. Connolly ES Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, American Heart Association Stroke, R. Council on Cardiovascular, Intervention, N. Council on Cardiovascular, S. Council on Cardiovascular, Anesthesia, C. Council on Clinical, Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-1737.
2. Diring MN, Bleck TP, Hemphill JC, 3rd, et al. Neurocritical Care, Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-240.
3. Germans MR, Post R, Coert BA, et al. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage (ULTRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:143.
4. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002;97(4):771-778.
5. Hvas CL, Lauridsen SV, Pedersen ES, et al. Ex vivo effect of hemostatic therapy in subarachnoid and intracerebral hemorrhage. *Thromb Res*. 2020;189:42-47.
6. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*. 1983;13(5):479-481.
7. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005;62(3):410-416.
8. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, et al. Rinkel, Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):635-642.
9. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*. 2001;32(5):1176-1180.
10. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, et al. Investigators, Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10269):112-118.
11. Roos Y, Rinkel G, Vermeulen M, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a major update of a cochrane review. *Stroke*. 2003;34(9):2308-2309.
12. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):806-814.
13. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(9):2617-21.
14. Watts G, Okamoto U. *Lancet*. 2016;387(10035): 2286.



HLEDÁME

**ŠÉFREDAKTORA/ŠÉFREDAKTORKU
ZDRAVOTNICKÉ REDAKCE**

www.grada.cz/kariera
friesingerova@grada.cz

- Máte zájem o nakladatelskou činnost a tvůrčí práci,
- láká vás spolupráce s předními odborníky z různých lékařských profesí,
- chcete rozvíjet svůj talent a navazovat vztahy s autory i obchodními partnery,
- jste absolventem lékařské fakulty?