

III. MARIBORSKI URGENTNI POPOLDAN

MARIBOR, 16. NOVEMBER 2023

**ZNOTRAJMOŽGANSKA in
SUBARAHNOIDALNA
KRVAVITEV**

Organizator Mariborskega urgentnega popoldneva

Urgentni center UKC Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Urednik

Gregor Prosen, (gregor.prosen@ukc-mb.si)

Recenzent

Matej Strnad, Jožef Magdič

Organizacijski odbor

Gregor Prosen, Andrej Hohnec, Nina Bračič

Strokovni odbor

Matej Strnad, Jožef Magdič, Aleks Šuštar, Primož Valher

Izdaja:

Univerzitetni klinični center Maribor, Urgentni center

Oblikovanje

Gregor Prosen, Nejc Gorenjak, Nina Bračič

Objavljeno:

<https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616-083.98(082)(0.034.2)

MARIBORSKI urgentni popoldan (1 ; 2023 ; Maribor)

III. mariborski urgentni popoldan [Elektronski vir] : možganska kap : Maribor, 16. november 2023 / [urednik Gregor Prosen]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center Maribor, Urgentni center, 2023

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7039-90-0

COBISS.SI-ID 155242243

Epidemiologija in patofiziologija znotrajmožganske (ICH) in subarahnoidne krvavitve (SAK).....	5
Uvod.....	5
Epidemiologija in patofiziologija subarahnoidne krvavitve (SAK).....	5
Epidemiologija SAK.....	5
Patogeneza SAK.....	5
Dejavniki tveganja za SAK.....	6
Epidemiologija in patofiziologija znotrajmožganske krvavitve (ICH).....	6
Epidemiologija ZMK.....	6
Patogeneza ZMK.....	6
Patofiziologija ZMK.....	6
Lokacija ZMK.....	7
Dejavniki tveganja za ZMK.....	7
Podatki iz Slovenije.....	8
Zdravljenje znotrajmožganske krvavitve (ICH).....	10
Uvod.....	10
Prehospitalna obravnava.....	10
Začetna hospitalna obravnava.....	10
Medikamentozno zdravljenje.....	11
Kirurško zdravljenje spontanih intracerebralnih hematomov.....	11
Minimalno invazivni posegi za evakuacijo ICH.....	12
Minimalno invazivni posegi za evakuacijo IVH.....	13
Kraniotomija v primeru supratentorialne krvavitve.....	13
Kraniotomija v primeru krvavitve v zadnji kotanji.....	14
Kraniektomija v primeru intracerebralnega hematoma.....	14
Zaključek.....	14
Zdravljenje subarahnoidalne krvavitve (SAK).....	16
Epidemiologija.....	16
Mehanizmi možganske poškodbe po SAK.....	16
Diagnostika SAK.....	16
Klinično vrednotenje SAH in napovedovanje izhoda.....	17
Medicinsko ukrepanje za preprečevanje ponovne krvavitve po SAH.....	17
Spremljanje in odkrivanje možganskega vazospazma in DCI (odložene možganske ishemije).....	17
Obvladovanje epileptičnih napadov, povezanih s SAH.....	18
Operativna oskrba bolnika s subarahnoidno krvavitvijo ob rupturi možganske anevrizme.....	18
Kirurška oskrba rupturirane možganske anevrizme.....	18
Odločitev med kirurško in endovaskularno oskrbo rupturirane anevrizme.....	18
Čas oskrbe rupturirane možganske anevrizme.....	20
Terapija hidrocefalusa ob SAH zaradi rupture možganske anevrizme.....	21
Vodenje in sledenje bolnika.....	21
Znotrajžilne metode zdravljenja znotrajlobanjskih anevrizem.....	23
Uvod.....	23
Zdravljenje ICH in SAK v EIT.....	27
Uvod.....	27

Splošno zdravljenje v EIT.....	27
Oskrba dihalne poti in dihanje.....	27
Hemodinamski nadzor.....	27
Hranjenje in nadzor krvnega sladkorja.....	28
Telesna temperatura.....	28
Preprečevanje GVT.....	28
Zdravljenje anemije.....	28
Zdravljenje spontane intracerebralne krvavitve (ICH) v EIT.....	28
Omejevanje povečevanja hematoma.....	28
Ureditev koagulopatije.....	28
Nadzor krvnega tlaka.....	29
Preprečevanje sekundarne možganske okvare v EIT.....	29
Kirurški posegi.....	30
Evakuacija hematoma.....	30
Vstavev ZVD in ICP.....	30
Dekompresijska kraniektomija.....	30
Zdravljenje možganskega edema.....	30
Posebnosti zdravljenja subarahnoidne krvavitve v EIT.....	30
Preprečevanje ponovne krvavitve.....	30
Zdravljenje hidrocefalusa zaradi SAK.....	31
Vazospazem in zapoznela možganska ishemija.....	31
(angl. Delayed Cerebral Ischemia – DCI).....	31
Ostali ukrepi pri SAK in ICH.....	32
Spremljanje ICP in ukrepi za zniževanje povišanega intrakranialnega tlaka.....	32
Zdravljenje sistemskih zapletov SAK in ICH.....	32
Preprečevanje in zdravljenje hiponatriemije.....	32
Zdravljenje epileptičnih napadov.....	33
Bolnik s hudo možgansko krvavitvijo brez možnosti za zdravljenje.....	33
Bolnik z intrakranialno krvavitvijo na antikoagulantnih zdravilih.....	35
Epidemiologija.....	35
Ukrepi pri ZMK na AKZ.....	35
Pregled primerov ZMK v UKC Maribor.....	38
Predstavitev klinične poti zdravljenja znotrajmožganske (ZMK) in subarahnoidne (SAH) krvavitve.....	41
Uvod.....	41
Prehospitalna obravnava.....	41
Začetna hospitalna obravnava.....	41
Slikovna diagnostika.....	41
Zaključek.....	42

Epidemiologija in patofiziologija znotrajmožganske (ICH) in subarahnoidne krvavitve (SAK)

Avtor: Primož Valher, dr. med., spec. urg. med., dr. vet. med.

Zaposlen: Urgentni center, UKC Maribor

Recenzent: prof. dr. Matej Strnad

Uvod

Dvajset odstotkov možganskih kapi je hemoragičnih. Zaradi razpoka žile pride do krvavitve, ki povzroči okvaro možganovine. Ko govorimo o travmatskih krvavitvah, se le-te delijo v intracerebralne (znotrajmožganske oz. ZMK) in subarahnoidne krvavitve (SAK; prostor med arahnoido in pio mater). Vsaka skupina predstavlja 10 % vseh hemoragičnih možganskih kapi. Hemoragične možganske kapi so povezane z visoko obolevnostjo in smrtnostjo. Zgodnja prepoznavna in zdravljenje sta ključnega pomena za omejitev nastajanja škode ob običajno hitrem širjenju krvavitve in posledičnem povzročanju škode možganovini (1).

Epidemiologija in patofiziologija subarahnoidne krvavitve (SAK)

Petinsedemdeset odstotkov travmatskih subarahnoidnih krvavitev je posledica razpoka anevrizme možganske arterije. Dvajset odstotkov subarahnoidnih krvavitev nastane brez anevrizme možganske arterije. Te so povezane z redkejšimi stanji, kot so:

- arteriovenske malformacije (tudi spinalne),
- uživanja simpatikomimetičnih psihoaktivnih substanc (kokain, amfetamini),
- vaskulitisov,
- intrakranialnih disekcij arterij,
- možganske amiloidne angiopatije,
- posledice cerebralne venske sinusne tromboze,
- sindroma reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (RCVS); pri RCVS pride do zožitev cerebralnih arterij na več mestih, posledično lahko pride do vazospazma, katerega posledica je lahko ob ishemičnem žilnem dogodku tudi subarahnoidna krvavitev (2,3).

Redkejši vzroki neanevrizmatskih subarahnoidnih krvavitev so:

- tumorji in metastaze,
- krvavitve, povezane z adenomi hipofize,
- spontana intrakranialna hipotenzija,
- vnetje centralnega živčnega sistema (2,3).

Posebno entiteto predstavlja perimezencefalna neanevrizmatska subarahnoidna krvavitev. Pri tej pride do izolirane krvavitve zaradi rupture malih perforantnih arterij ali ven na anteriorni površini možganskega debla. Na CT glave opazimo manjšo krvavitev v perimezencefalnih cisternah anteriorno od možganskega debla (4).

Dvajset odstotkov pacientov, pri katerih je bila ugotovljena anevrizma možganskega žilja, ima še več anevrizmatsko razširjenih žil (1).

Epidemiologija SAK

Globalna letna incidenca subarahnoidnih krvavitev je 7,9 na 100.000 prebivalcev. Glede na starost je največ ruptur anevrizem med 40. in 60. letom starosti. Malenkost večji delež incidence je pri ženskah. Bistveno več SAK je pri temnopoltih Američanih v primerjavi z belci. Izrazita je geografska razporeditev, npr. Japonska z letno incidenco 28 na 100.000 prebivalcev in Švica ter drugi deli azijskih držav (Japonska izvzeta) z letno incidenco 3,7 na 100.000 prebivalcev (2,3).

Patogeneza SAK

Ruptura sakularne anevrizme je vzrok za večino subarahnoidnih krvavitev. Sakularne anevrizme so pogostejše pridobljene kot kongenitalne v izvoru. Največ anevrizem (85 %) nastane na karotidnem sistemu, sprednji polovici

Willisijevega kroga (85 %). Večina anevrizem tekom življenja ne počí. Verjetnost razpoka anevrizme je povezana s številnimi dejavniki. Najbolj pomembni dejavniki razpoka so:

- velikost,
- lokacija,
- hitrost rasti anevrizme,
- predhodna ruptura anevrizme,
- družinska obremenitev.

Najpogostejša mesta anevrizem, ki počijo, so locirane v posteriorni cirkulaciji (5).

Večina anevrizem počí brez posebnega sprožilca. Drugi razpoki se pojavijo po večjem fizičnem naporu ali zaužitju kofeina. Verjeten mehanizem je nenaden porast krvnega tlaka (2). Nenaden čustveni stres se ni izkazal kot jasen sprožilec za razpok anevrizme.

Ob razpoku anevrizme pride do iztoka krvi v cerebrospinalno tekočino. Kri teče iz arterije pod pritiskom, zaradi tega pride do hitrega porasta intracerebralnega tlaka. Krvavitev se pogosto razširi še v intraventrikularni prostor. Redko prodre še v samo možganovino ali subduralni prostor, kar je odvisno od lokacije počene arterije. Prva krvavitev traja le nekaj sekund, pogostejše pa so ponovne krvavitve v roku enega dneva po dogodku. Dodatni mehanizmi, ki negativno vplivajo na okvaro možganovine ob povišanem intracerebralnem pritisku, so vazospazmi. Povišan intracerebralni pritisk je posledica pritiska ekstravazata same krvi, akutnega nastanka hidrocefalusa, reaktivne hiperemije po krvavitvi ali ishemiji in cerebralne arterijske vazodilatacije distalno od mesta krvavitve (1,2,3).

Dejavniki tveganja za SAK

Dejavniki tveganja za subarahnoidno krvavitev so:

- arterijska hipertenzija,
- kajenje,
- genetska predispozicija (policistična ledvična bolezen, Ehlers-Danlosov sindrom),
- družinska obremenitev,
- alkohol,
- uporaba simpatikomimetičnih psihoaktivnih substanc (kokain, amfetamini),
- pomenopavzno obdobje (povezava s padcem nivoja estrogena),
- holesterol (povišana vrednost poveča verjetnost za ishemično možgansko kap, znižana vrednost pa poviša verjetnost za intracerebralno krvavitev, jemanje statinov ne poviša verjetnosti za ICH),

Podatki o verjetnosti rupture anevrizme možganske arterije ob jemanju antitrombotične ali antikoagulantne terapije niso jasni (2,3,5).

Epidemiologija in patofiziologija znotrajmožganske krvavitve (ICH)

Znotrajmožganska krvavitev (ZMK) oz. intracerebralni hematoma (ICH, angl. *Intracerebral Hemorrhage*) se pojavi zaradi krvavitve iz arteriol ali manjših arterij. Do krvavitve pride v možganovini in oblikuje se lokaliziran hematoma med belo možganovino. Rast hematoma se nadaljuje, dokler okolni pritisk ne povzroči stisnjenja krvaveče žile ali pa se hematoma poveča do te mere, da se izprazni v ventrikularni sistem oz. cerebrospinalno tekočino (7,8).

Epidemiologija ZMK

Spontana znotrajmožganska krvavitev je vzrok za 9 do 27 odstotkov možganskih kapi (globalno). Splošna letna incidenca takih krvavitve je med 12 do 31 na 100.000 ljudi in je močno odvisna od rase (več v Aziji, manj pri belcih v severni Ameriki.) Incidenca se povečuje s starostjo osebe, podvoji se za vsakih deset let starosti po 35. letu. Jasnih statistično pomembnih razlik med spoloma ni (7,8).

Patogeneza ZMK

Primarni mehanizem okvare parenhima možganov je učinek mase ob širjenju hematoma in edema v njegovi okolici. Tako se poveča intrakranialni tlak, kar zmanjša cerebralno perfuzijo in povzroči ishemično okvaro možganovine oz. v primeru zelo velike intrakranialne krvavitve herniacijo možganov (1,7,8).

Sekundarna okvara nastane zaradi okvare krvno-možganske bariere in vnetnega procesa, ki se ob tem sproži. Dodatno se stopnjuje ishemija v okolici edematoznega področja ob hematomu. Sledi okvara možganske avtoregulacije krvnega pretoka. Podrobnosti teh mehanizmov še niso natančno poznani (7,8).

Patofiziologija ZMK

Najpogostejši vzrok za znotrajmožgansko krvavitev in patofiziološki mehanizem za tem je *arterijska hipertenzija*.

V nadaljevanju ob arterijski hipertenziji opisujem tudi druge pogostejše vzroke (1,7):

- *Hipertenzivna vaskulopatija (posledica arterijske hipertenzije)*; krvavitev nastane običajno na mestu, kjer se perforantne arterije odcepijo od glavnih cerebralnih arterij. Ob arterijski hipertenziji se na teh mestih pogosto pojavijo psevdomikroanevrizme, ki so lahko vir krvavitve. Takšne krvavitve se pogosto pojavijo v ponsu, bazalnih ganglijah, talamusu, putamnu in malih možganih. Verjeten nastanek take psevdanevrizme je, da kronična hipertenzija povzroči hiperplazijo intime s hialinozo arterije. To predstavlja predispozicijo za žariščno nekrozo intime in mesto potencialne krvavitve. Takšne manjše krvavitve so zelo verjetno pogoste, ko pa koagulacijski sistem ni zmožen ustaviti takšnih manjših krvavitvev, pride do velike krvavitve. Zato so antikoagulacijska in antiagregacijska zdravila pomemben dejavnik pri nastanku večjih intracerebralnih krvavitvev (8).
- *Možganska amiloidna angiopatija*: značilna je za lobarne krvavitve pri starejši populaciji. Vzrok je nalaganje beta amiloida v stene srednje velike in male možganske žile.
- *Arteriovenske malformacije*.
- *Tromboza cerebralnih venskih sinusov*.
- Intracerebralna krvavitev po ishemični možganski kapi (*hemoragična transformacija*).
- *Sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (RCVS)*.
- Primarni in metastatski *tumorji*.
- *Okužba centralnega živčevja*.
- *Mikotične intrakranialne anevrizme*; kot posledica endokarditisa se pojavijo embolusi, ki prizadenejo in oslabijo žilno steno možganskega žilja. Lahko so vzrok tako intracerebralne kot subarahnoidne krvavitve.
- *Vaskulitisi*.
- *Sindrom hiperperfuzije možganov* po karotidni angioplastiki. Možgansko žilje ne more kompenzirati nenadnega porasta pretoka po možganskem žilju. Možna posledica je intracerebralna ali subarahnoidna krvavitev.
- *Anemija srpastih celic*.
- *Motnje koagulacije*; lahko so bodisi prirojene bodisi povzročene z jemanjem antikoagulacijskih ali antiagregacijskih zdravil.
- *Bolezen Moyamoya*: predstavlja progresivno ožjenje arterij v okolici Willisovega kroga. Mesta krvavitvev so bazalni gangliji, talamus, ventrikularni sistem. Povzroči lahko tako subarahnoidne kot intracerebralne krvavitve (7,8).

Lokacija ZMK

Znotrajmožganske krvavitve se pogosteje pojavijo na naslednjih anatomskih lokacijah: (8)

- Putamen/globus pallidus – 56 %
- Posteriorni del kapsule interne – 46 %
- Anteriorni del kapsule interne – 5 %
- Talamus – 31 %
- Kapsula eksterna – 27 %
- Lobarna krvavitev – 14 %
- Cerebelarno ali možgansko deblo – 7 %
- *Nucleus caudatus* – 2 %

Dejavniki tveganja za ZMK

Dejavniki tveganja za znotrajmožgansko krvavitev so:

- Uporaba antikoagulacijskih zdravil.
- Varfarin poveča verjetnost intrakranialne krvavitve za 2 do 3-krat.
- Neposredni peroralni antikoagulant (NOAK); pri pacientih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo je krvavitev bolj verjetna kot pri pacientih, ki NOAK niso prejeli, je pa 30 do 60 % *manj* verjetna kot ob uporabi varfarina.
- Parenteralni antikoagulant; heparinska skupina zdravil poveča verjetnost za intrakranialno krvavitev. Verjetnost se premo sorazmerno veča z intenziteto in trajanjem antikoagulacijskega zdravljenja.
- Trombolitično zdravljenje (alteplaza, tenekteplaza); verjetnost krvavitve pri zdravljenju akutne ishemične možganske kapi s trombolizo je 6 %. Sicer je ob drugih indikacijah odvisna od doze zdravila.
- Antiagregacijska zdravila; ni jasnih podatkov, da acetilsalicilna kislina dvigne verjetnost za intrakranialne krvavitve. Če pa gre za dvotirno antiagregacijsko terapijo za zdravljenje nevalvularne atrijske fibrilacije s

kontraindikacijo za antikoagulate, se verjetnost poveča. Po drugi strani pa kratkotrajno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje ne predstavlja večje verjetnosti za intrakranialne krvavitve.

- Prasugrel in tikagrelor, aplicirana ob perkutani koronarni intervenciji, povečata verjetnost intrakranialne krvavitve (1,7,8).
- Debelost.
- Alkoholizem.
- Rasne razlike (npr. temnopolti Američani med 45. in 60. letom starosti imajo večjo verjetnost za znotrajmožgansko krvavitev).
- Nižja vrednost holesterola in predvsem LDL holesterola poveča verjetnost za znotrajmožgansko krvavitev.
- Genetski dejavniki: npr. možganska amiloidna angiopatija.
- Ateroskleroza malih žil.
- Kajenje.
- Uživanje simpatikomimetičnih psihoaktivnih substanc (kokain, amfetamini).
- Infekcijska stanja: npr. HIV, hepatitis C, leptospiroza ipd.

V literaturi se omenjajo tudi sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen, migrena, sistemska amiloidoza in uporaba selektivnih inhibitorjev privzema serotonina kot rizični dejavniki (7,8).

Podatki iz Slovenije

Slovenskega registra možganske kapi ni. Možganska kap v Sloveniji je v preteklosti prizadela približno 4400 ljudi letno, od tega jih je letno umrlo 2100. Približno 20 % možganskih kapi je hemoragičnih (HMK). Le 10 % smrti je bila neposredna posledica možganske kapi. Pri ishemični možganski kapi (IMK) je bila smrtnost najnižja, umrlo je približno 14 % bolnikov, medtem ko pri hemoragični možganski kapi od 30 do 40 %. Zadnja predstavitev epidemioloških podatkov o možganski kapi v Sloveniji je pokazala, da se je število epizod možganske kapi med letoma 2009 in 2018 gibalo okrog 5000 letno, smrti pa okrog 1900 letno. Poudariti je treba, da je celotna analiza slonela na podatkih, pridobljenih iz diagnostičnih kod Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10) (9).

Pri povprečni starosti ob doživetju možganske kapi se je opazilo, da je pojavnost IMK pri višji starosti kot HMK (slika 7). Povprečna starost ob doživetju IMK med letoma 2009 in 2019 je bila 73,6 leta, pri HMK pa 66,4 leta (9).

Stopnja smrtnosti zaradi HMK na 100 pacientov, starih 45 let in več, v prvih 30 dneh po dogodku glede na pacienta (smrt v bolnišnici in izven nje) je pokazala, da se stopnja smrtnosti med letoma 2009 in 2019 postopno zmanjšuje (9).

Iz podatkov Nacionalnega inštituta za javno zdravje, pridobljenih iz diagnostičnih kod Mednarodne klasifikacije bolezni, povzamem, da je bilo leta 2022 v Sloveniji 180 subarahnoidnih krvavitev (77 moških in 103 ženske) ter 535 možganskih krvavitev (295 moških in 240 žensk). Med njimi je 79 primerov takih, ki so klasificirani kot druge vrste nepoškodbenih znotrajlobanskih krvavitev, 57 pa takšnih, pri katerih gre za možgansko kap, vendar niso opredeljeni kot ishemična ali hemoragična možganska kap (10).

Literatura:

1. Nelson A., Mase C., Ma O. Spontaneous subarachnoid and intracerebral hemorrhage. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, uredniki. Tintinalli's Emergency medicine. 9. izd.: McGraw-Hill Education; Združene države Amerike 2020:1114-1122.
2. Singer R., Ogilvy C. S. Rordorf G. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinical manifestations and diagnosis. Pridobljeno 9.11.2023 iz: https://www.uptodate.com/contents/aneurysmal-subarachnoid-hemorrhage-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=subarachnoid%20hemorrhage&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Siddiq F., Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. Pridobljeno 9.11.2023 iz: https://www.uptodate.com/contents/nonaneurysmal-subarachnoid-hemorrhage?search=epidemiology%20of%20subarahnoid&topicRef=90075&source=see_link
4. Siddiq F., Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. Pridobljeno 9.11.2023 iz: https://www.uptodate.com/contents/perimesencephalic-nonaneurysmal-subarachnoid-hemorrhage?search=subarachnoid%20hemorrhage&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
5. Singer R., Ogilvy C. S., Rordorf G. Unruptured intracranial aneurysms. Pridobljeno 11.10.2023 iz: https://www.uptodate.com/contents/unruptured-intracranial-aneurysms?sectionName=RISK%20FACTORS%20FOR%20ANEURYSM%20RUPTURE&search=epidemiology%20of%20subarahnoid&topicRef=90075&anchor=H13&source=see_link#H13
6. Lavrič A., Švigelj V., Prestor B., Hawlina M., Homonimna hamianopsija- prikaz primera. Zdravniški vesnik 2007; 76 165-70 Pridobljeno 10.11. 2023 iz: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/1664/1237>
7. Rodorf G., McDonald C., Spontaneous intracerebral hemorrhage: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Pridobljeno 10.11.2023 iz: https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=spontaneous%20intracerebral%20hemorrhage%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Steven M. Greenberg, Wendy C. Ziai, Charlotte Cordonnier, Dar Dowlatshahi, Brandon Francis, Joshua N. Goldstein, J. Claude Hemphill III, Ronda Johnson, Kiffon M. Keigher, William J. Mack, J. Mocco, Eileena J. Newton, Ilana M. Ruff, Lauren H. Sansing, Sam Schulman, Magdy H. Selim,

[Kevin N. Sheth](#), [Nikola Sprigg](#), [Katharina S. Sunnerhagen](#). 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Originally published 17 May 2022, Stroke. 2022;53:e282–e361. Pridobljeno 11.11.2023 iz: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>

9. Perko D., Korošec A., Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji in drugih evropskih državah. Zaletel M., Zupan M., Žvan B. Akutna možganska kap XIV in telemedicina: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete. Sekcija za možganskožilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu. Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. Ljubljana, 2021; 27-53.

10. Podatkovni portal. Nacionalni inštitut za javno zdravje. 8.11.2023 Pridobljeno iz:

https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/NIJZ%20podatkovni%20portal__4%20Zdravstveno%20varstvo__06%20Bolni%C5%A1ni%C4%8Dne%20obravnavne__1%20Hospitalizacije%20zaradi%20bolezni/BO05a.px/?rxid=16e2be61-a48a-4ef4-81d5-a7944e046d3d

Zdravljenje znotrajmožganske krvavitve (ICH)

Avtorji: Aleš Kodela¹, Tadeja Hozjan¹, Tomaž Šmigoc²

Zaposlen: ¹Klinični oddelek za nevrologijo, UKC Maribor; ²Oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor

Recenzent: J. Magdič

Uvod

Obravnava bolnikov s spontano znotrajlobanjsko krvavitvijo (ZMK) se začne že na terenu. Pomembna je hitra prepoznavna, stabilizacija bolnika in urgentni transport v bolnišnico. Tam je treba opraviti nujno slikovno diagnostiko. Z agresivnim in hitrim zdravljenjem teh bolnikov želimo kot prvo zmanjšati širjenje hematoma in kot drugo preprečiti sekundarno poškodbo možganov. Potreben je nadzor nad krvnim tlakom, ureditev koagulopatij, vzpostavitev normoglikemije in normotermije ter zdravljenje možganskega edema in morebitnih epileptičnih napadov. Pri izbranih bolnikih je indicirano tudi kirurško zdravljenje.

Kot dva najbolj pogosta vzroka za nastanek spontane ZMK sta v novih smernicah opredeljena bolezen malih žil in cerebralna amiloidna angiopatija (CAA). Bolezen malih žil je glede na patofiziološki mehanizem nastanka poimenovana tudi lipohialinoza in prizadene predvsem žilno steno arteriol v bazalnih ganglijah, talamusu, možganskem deblu in v globokih možganskih jedrih. Najpogostejši dejavniki tveganja, ki privedejo do bolezni malih žil, so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in starost. Starost je tudi eden izmed dveh pomembnih dejavnikov tveganja za nastanek cerebralne amiloidne angiopatije. Drugi dejavnik tveganja za nastanek cerebralne amiloidne angiopatije pa predstavlja specifičen genotip apolipoproteina E. Patofiziološko je CAA posledica nalaganja beta-amiloidnega peptida v stenah arteriol in kapilar v leptomeningah, skorji malih možganov in v lobarnem delu možganskih hemisfer. Sam patofiziološki mehanizem nastanka spontane ZMK je pomemben predvsem zaradi nadaljnjega zdravljenja bolnikov, saj imajo bolniki z boleznijo malih žil hkrati večje tveganje za nastanek ishemične možganske kapi, bolniki s cerebralno amiloidno angiopatijo pa za ponovno krvavitev.

V nadaljevanju prispevka bo predstavljen povzetek smernic za obravnavo bolnikov z znotrajmožgansko krvavitvijo, ki jih je leta 2022 izdalo Ameriško združenje za srce in Ameriško združenje za možgansko kap (AHA/ASA).

Prehospitalna obravnava

Obravnava bolnika s sumom na akutno spontano ZMK na terenu oziroma v prehospitalni enoti je enaka za vse vrste akutne možganske kapi tako ishemično kot hemoragično. Točkovnikov, ki bi zanesljivo ločevali hemoragično od ishemične možganske kapi, ni. Pomembna je zgodnja prepoznavna klinične slike, zagotovitev transporta in najava bolnika v ustanovo, kjer je možna primarna oskrba bolnika, ki vključuje diagnostiko in začetno zdravljenje. Korigiramo hipoksijo in hipoglikemijo, ne korigiramo hiperglikemije in na terenu ne znižujemo tlaka. Po stabilizaciji in začetni oceni bolnika je treba bolniku omogočiti možnost zdravljenja v intenzivni enoti in nevrokirurško oskrbo, če je le-to potrebno.

Začetna hospitalna obravnava

Prvi korak ob sprejemu v bolnišnično urgentno obravnavo je čim bolj natančna anamneza oziroma heteroanamneza. Pomemben je čas nastanka simptomov oziroma čas, ko je bil bolnik nazadnje viden pred nastopom simptomatike, spremljajoča simptomatika, kot so glavobol, žariščni nevrološki izpadi, epileptični napadi, zmanjšana zavest in vaskularni dejavniki tveganja za nastanek možganske kapi. Pridobiti je treba podatke o pridruženih boleznih in terapiji, ki jo bolnik prejema. Še posebej pomembna je informacija glede prejetja antiagregacijske ali antikoagulantne terapije, vazokonstriktorjev, antihipertenzivov, estrogenskih kontraceptivov, pridružene demence, zlorabe prepovedanih substanc, bolezni jeter, uremije, malignih in hematoloških obolenj.

Pri bolniku je treba spremljati vitalne znake, oceniti splošni somatski status, opraviti usmerjen nevrološki status za oceno nevrološke prizadetosti (ocena po lestvici NIHSS – angl. *National Institutes of Health Stroke Scale*) ter odvzeti kri za laboratorijske preiskave krvi – hemogram (anemija, trombocitopenija!), dušične retente, glukozo (akutna ledvična okvara in hiperglikemija vplivata na slabši izhod bolnikov), vnetne parametre, koagulogram vključno z zapiralnimi časi, specifične teste koagulacije ob jemanju antikoagulantov, troponin, toksikologijo. Pri ženskah v rodni dobi je treba preveriti beta-HCG.

Za razlikovanje ali gre za akutno ishemično možgansko kap ali ZMK, se med akutno obravnavo opravi slikanje glave – CT glave ali MR glave. Najbolj dostopna in najhitrejša preiskava pri nas je CT glave. V primeru, da gre za ZMK, se oceni

volumen krvavitve in tveganje za širjenje krvavitve, ki ga predstavljajo heterogene spremembe znotraj krvavitve in nepravilni robovi. Ko obstaja veliko tveganje za širjenje krvavitve, je smiselno opraviti še CT angiografijo možganskega žilja. Tipično se krvavitev poveča znotraj prvih 24 ur, zato je treba slikovno diagnostiko ponoviti. Oceniti je treba morebiten razvijajoči se hidrocefalus in edem možganovine. Prav tako je treba slikovno diagnostiko ponoviti v primeru poslabšanja stanja zavesti ali novo nastale nevrološke simptomatike.

CT angiografija ali MR angiografija možganskega žilja je indicirana pri bolnikih, mlajših od 70 let z lobarno ZMK, in pri bolnikih, mlajših od 45 let, z globoko ZMK ali s krvavitvijo v zadnjo kotanjo, pri bolnikih, starih med 45 in 70 let, z globoko možgansko krvavitvijo ali krvavitvijo v zadnjo kotanjo v primeru, da pri bolniku ni bila znana arterijska hipertenzija in na CT/MR glave ni vidnih znakov bolezni malih žil, pri vseh bolnikih, kjer je že na CT/MR glave vidna velikožilna malformacija in pri bolnikih, pri katerih gre v osnovi za intraventrikularno krvavitev. V primeru, da mesto krvavitve nakazuje na možno cerebralno vensko trombozo, je potrebno opraviti še CT venografijo.

Digitalna subtraksijska angiografija (DSA) je indicirana v primeru intraventrikularne krvavitve brez parenhimske krvavitve in v primeru, da je na CT/MR angiografiji ali venografiji možganskega žilja vidna suspektna velikožilna malformacija. Če na DSA ni vidne žilne patologije, z MR glave pa ni potrjena bolezen malih žil, cerebralna amiloidna angiopatija ali strukturna lezija možganovine, je čez 3 do 6 mesecev smiselno ponoviti DSA.

Medikamentozno zdravljenje

Znižanje krvnega tlaka je eden izmed pomembnejših ukrepov pri obravnavi bolnikov z ZMK, saj izboljša izhod in zmanjša volumen hematoma. Zdravljenje naj bi se začelo znotraj dveh ur od nastanka nevrološke simptomatike, ciljne vrednosti tlaka naj bi dosegli v eni uri od začetka zdravljenja. Pri bolnikih z blagim do zmernim hematomom in sistolnim tlakom med 150 in 220 mmHg je akutno znižanje na 140 mmHg varno (cilj 130–150 mmHg), prekomerno znižanje (<130 mmHg) je lahko škodljivo.

Pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulantno terapijo, je treba ukiniti zdravilo in normalizirati koagulacijo. Če prejemajo antagonist vitamina K in imajo INR>1,3, se priporoča aplikacija protrombinskega kompleksa in vitamin K. Alternativa protrombinskemu kompleksu je sveže zamrznjena plazma, ampak je terapija inferiorna. Ob prejetju direktnih oralnih antikoagulantov se kot antidot dabigatranu priporoča uporaba idarucizumaba, ob jemanju antagonistov Xa pa andeksanet alfa, ki pa ga pri nas za zdaj ni na tržišču, tako da pride v poštev aplikacija protrombinskega kompleksa ali sveže zamrznjene plazme. Če je od zaužitja minilo manj kot 2 uri, se priporoča tudi dajanje aktivnega oglja. Ob prejetju nefrakcionarnega heparina se priporoča aplikacija protamin sulfata, uporaba le-tega je možna tudi pri nizkomolekularnem heparinu, ampak je učinkovitost slabša.

Bolniki, ki so prejeli acetilsalicilno kislino in prejeli transfuzijo trombocitov, so imeli slabši izhod; dobrobit transfuzije trombocitov je bila ugotovljena le pri bolnikih, ki so potrebovali operativni poseg. Učinkovitost faktorja VIIa in traneksamske kisline za zdaj ni bila dokazana.

Dokazano je, da sprejem, zdravljenje in nadzor bolnikov v enoti za možgansko kap izboljša izhod in zmanjša smrtnost. Prav tako je smiselna premestitev bolnikov v center, ki omogoča multidisciplinarno in celostno (kirurško) oskrbo bolnika. Še posebej je to smiselno pri zelo ogroženih bolnikih z intraventrikularno krvavitvijo, hidrocefalusom in infratentorialnim hematomom. Pred transportom v ustrezen center je treba stabilizirati bolnika in po potrebi zavarovati dihalno pot (intubacija in mehanska ventilacija).

Antiepileptična zdravila se uvajajo v primeru, da gre pri bolniku za motnjo zavesti in ob tem elektroencefalografsko potrjeno epileptiformno aktivnost ali v primeru, da pri bolniku pride do jasnega kliničnega epileptičnega napada. Če je pri bolniku motena zavest in ni jasnega kliničnega korelata, je smiselno vsaj 24-urno kontinuirano snemanje EEG. Profilaktično se antiepileptična terapija pri bolnikih ne uvaja.

Kirurško zdravljenje spontanih intracerebralnih hematomov

Glede kirurškega zdravljenja intracerebralnih hematomov kljub dokaj številnim randomiziranim preiskavam in metaanalizam še vedno ni jasno določenih smernic. Veljajo priporočila in posamezni načini kirurškega zdravljenja nakazujejo tendenco k boljšemu funkcionalnemu izhodu ter zmanjšanju smrtnosti. Na Oddelku za nevrokirurgijo UKC Maribor sledimo najnovejšim smernicam in priporočilom. Odločitev glede kirurškega zdravljenja hematomov je individualizirana glede na obsežnost hematoma, prizadetost dominantne hemisfere, lokacijo hematoma v možganih, nevrološko stanje bolnika, starost, pridružena obolenja. S kirurškim zdravljenjem lahko zmanjšamo morbiditeto zaradi nevarnosti ponovne krvavitve, edema ali nekroze zaradi učinka mase hematoma, vendar redko dosežemo izboljšanje nevroloških izpadov.

Velja, da za kirurško zdravljenje niso primerne:

- minimalno simptomatske lezije (GKS > 10);
- stanja z majhnimi možnostmi za dober izhod (visoka vrednost ICH oz. angl. *ICH score*, masivna krvavitev, veliki hematomi v dominantni hemisferi, huda nevrološka prizadetost (koma, GCS ≤ 5, izguba refleksov možganskega debla), starost ≥ 75 let);
- huda koagulopatija ali pomembne pridružene bolezni;
- krvavitev v bazalne ganglije (putamen) ali talamus.¹

Za kirurško zdravljenje pa govorijo:

- lezije z učinkom mase, edemom, premikom ventrikularnega sistema preko srednje črte;
- lezije, kjer so simptomi zaradi povišanega ICP ali učinka mase hematoma;
- volumen hematoma (za srednje velike (10–30 cc); majhni (<10cc) ne potrebujejo posega; veliki (>30cc) imajo slabše izhode; masivni (>65 cc) z GKS<8 imajo 91-% smrtnost v 30 dneh, zelo masivni (>85 cc) ne preživijo, ne glede na obliko zdravljenja);
- potreba po znižanju ICP ob vztrajajoče visokem ICP;
- hitro slabšanje zavesti;
- lokacije, ki so primerne za kirurško zdravljenje (lobarni, cerebelarni, ob capsuli externi, v nedominantni hemisferi);
- starost < 50 let, ker tudi bolje prenašajo kirurško zdravljenje in ker ni tako izražene atrofije možganov, je učinek mase hematoma prej prisoten;
- zgodnje ukrepanje – kirurški posegi po 24 urah od začetka simptomov ali poslabšanja stanja so manj učinkoviti.¹

Bolj jasna so priporočila za cerebelarne hematome:

- hematome premera < 3 cm zdravimo konservativno;
- pri hematomih premera >3 cm (>15 ml), s hidrocefalusom ali kompresijo možganskega debla, nevrološkim poslabšanjem je potrebno čimprej kirurško zdravljenje;
- pri odsotnosti refleksov možganskega debla, flacidni kvadriplegiji intenzivno zdravljenje ni indicirano;
- pri hidrocefalusu zaradi obstrukcije ventriklov vstavitve ZVD brez dekompresije in evakuacije hematoma ni priporočljiva.¹

V zadnjem obdobju se razvija uporaba minimalno invazivnih kirurških tehnik za evakuacijo hematomov, kot so stereotaktična in endoskopska aspiracija hematomov.

V nadaljevanju sledijo po sklopih predstavljena najnovejša priporočila ameriških združenj za srce in možgansko kap (angl. *American Heart Association/American Stroke Association*) iz leta 2022 glede kirurškega zdravljenja ICH.

Minimalno invazivni posegi za evakuacijo ICH

COR	LOE	PRIPOROČILA
2a	B-R	1. Pri bolnikih s supratentorialnim ICH, volumna 20–30 ml, z GKS med 5 in 12, je minimalno invazivna evakuacija hematoma z endoskopsko ali stereotaktično aspiracijo z ali brez uporabe trombolitikov lahko učinkovita pri znižanju mortalitete v primerjavi s konservativnim zdravljenjem.
2b	B-R	2. Pri bolnikih s supratentorialnim ICH, volumna 20–30 ml, z GKS med 5 in 12, kjer je predvidena evakuacija hematoma, je smiselno uporabiti minimalno invazivno metodo evakuacije hematoma namesto standardne kraniotomije z namenom boljšega funkcionalnega izhoda.
2b	B-R	3. Pri bolnikih s supratentorialnim ICH, volumna 20–30 ml, z GKS med 5 in 12, je učinkovitost minimalno invazivnih metod za evakuacijo hematoma glede funkcionalnega izhoda še negotova.

COR – razred priporočil, LOE – nivo dokazov.

Za operativno zdravljenje supratentorialnih ICH se svetuje izvajanje minimalno invazivnih posegov (MIS), ki imajo namen zmanjšanje volumna hematoma, zmanjšanje edema okrog hematoma in v primerjavi s standardno kraniotomijo minimalno okvariti okolno zdravo možganovino. Ti posegi dokazujejo, da so varni, kažejo tendenco k boljšim

funkcionalnim izhodom in znižajo smrtnost v primerjavi s konservativnim zdravljenjem. Osnova za priporočilo uporabe MIS pa sta izkušen kirurg in center.²

Med raziskavami MIS metaanalize kažejo na najboljšo uspešnost pri stereotaktični aspiraciji, ki ji sledi endoskopska evakuacija, nato kraniotomija in nato standardna medicinska oskrba. Trenutni dokazi ne podpirajo specifičnih priporočil za izbor kandidatov za kirurško zdravljenje z MIS. Optimalen čas MIS posegov ostaja kontroverzen zaradi tveganja za ponovno krvavitev, čeprav zgodnje zmanjšanje hematoma (v manj kot 12 urah ali 24 urah) lahko zmanjša sekundarno poškodbo možganov in izboljša izhod, brez vpliva na tveganje za krvavitve.²

Minimalno invazivni posegi za evakuacijo IVH

COR	LOE	PRIPOROČILA
1	B-NR	1. Pri bolnikih s spontanem ICH, velikim IVH in motno zavesti, je vstavev ZVD bolj priporočljiva kot samo konservativno zdravljenje za znižanje smrtnosti.
2a	B-R	2. Pri bolnikih z GKS >3 in primarnim IVH ali IVH, ki je posledica spontanega supratentorialnega ICH volumna <30 ml, ki potrebuje ZVD, je minimalno invazivna evakuacija IVH z ZVD in trombolitikom varna in smiselna v primerjavi s samo vstavitvijo ZVD za znižanje smrtnosti.
2b	B-R	3. Pri bolnikih z GKS >3 in primarnim IVH ali IVH, ki je posledica spontanega supratentorialnega ICH volumna <30 ml, ki potrebuje ZVD, je učinkovitost minimalno invazivne evakuacije IVH z ZVD in trombolitikom glede izboljšanja funkcionalnega izhoda negotova.
2b	B-NR	4. Pri bolnikih z obsežnim spontanem ICH, obsežnim IVH in moteno zavestjo, učinkovitost ZVD za izboljšanje funkcionalnega izhoda ni dobro dokazana.
2b	C-LD	5. Pri bolnikih s spontanem supratentorialnim ICH volumna <30 ml in IVH, ki potrebuje ZVD, je uporaba minimalno invazivne evakuacije IVH z nevroendoskopijo in ZVD z ali brez trombolitikov glede izboljšanja funkcionalnega izhoda in zmanjšanja potrebe po trajni drenaži negotova.

COR – razred priporočil, LOE – nivo dokazov.

Intraventrikularno širjenje ICH nastopi v 30–50 % bolnikov z ICH in lahko vodi do razvoja hidrocefalusa pri polovici bolnikov. IVH ima slabšo prognozo zaradi povečanega volumna IVH in razpadnih produktov krvi, ki vodijo v vnetni meningitis in hidrocefalus. Vstavev ZVD za znižanje intrakranialne hipertenzije in odstranitev krvnih produktov izboljša preživetje (še posebej pri večjih hematomih in večji klinični prizadetosti). Dodatno doprinesejo k zmanjšanju smrtnosti spiranja s trombolitiki, kot sta alteplaza in urokinaza. Zadnja priporočila so na podlagi randomizirane kontrolirane študije za intraventrikularno trombolizo – IVT, “CLEAR III”. ZVD z IVT je varna in izboljša preživetje pri bolnikih s hidrocefalusom in motno zavesti v primerjavi s samo ZVD. ZVD in tromboliza pa nista povezana z boljšim funkcionalnim izhodom. Večja kot je odstranitev hematoma, boljši je funkcionalni izhod. Odsotnost boljšega funkcionalnega izhoda je lahko zaradi parenhimske krvavitve, saj so talamične krvavitve povezane s slabšimi izhodi zdravljenja.²

Za zdravljenje IVH ni zanesljivih dokazov, da bi bila kombinacija endoskopske evakuacije hematoma in ZVD bolj učinkovita kot samo ZVD ali ZVD in alteplaza/urokinaza. Se pa nakazuje, da bi te metode zdravljenja lahko imele boljše izhode z manj smrtnosti, boljšimi funkcionalnimi izhodi, manjšo potrebo po trajnih drenažah. Glede varnosti v smislu dodatnih krvavitev ali okužb pa novejša tehnika nimajo več zapletov.²

Za zdaj ni dokazov, kateri bolniki bi glede na čas in volumne IVH pridobili z ZVD. Odločitev glede ZVD je na ravni bolnišnice. V UKC Maribor se za vstavev ZVD odločamo glede na radiološke znake hematocefalusa na CT glave in stanje zavesti bolnika.²

Kraniotomija v primeru supratentorialne krvavitve

COR	LOE	PRIPOROČILA
2b	A	1. Za večino bolnikov s spontanimi supratentorialnimi ICH srednjega ali večjega obsega je uporaba kraniotomije za evakuacijo hematoma glede izboljšanja funkcionalnega izhoda ali smrtnosti negotova.
2b	C-LD	2. Pri bolnikih s supratentorialnim ICH, ki se jim stanje poslabšuje, je kraniotomija za evakuacijo hematoma smiselna z namenom reševanja življenja.

COR – razred priporočil, LOE – nivo dokazov.

Za večino bolnikov s spontanimi ICH ostaja učinkovitost kraniotomije v primerjavi s konservativnim zdravljenjem vprašljiva. Rezultati randomiziranih preiskav niso dokončni (STICH I, STICH II), nakazuje pa se trend manjše smrtnosti. Veliko je tudi prehodov iz konservativne v kirurško skupino. Smiselno je, da se kraniotomija opravi pri bolniku, ki se hitro slabša kot poseg za reševanje življenja. Kdaj je optimalno časovno okno, ni določeno. Ni boljših izhodov pri zelo zgodnjih operacijah, postavlja pa se meja za zgodnje kraniotomije v manj kot 12 urah po nastopu težav. Pri bolnikih, kjer se klinično stanje slabša, je poseg potreben čim prej.²

Kraniotomija v primeru krvavitve v zadnji kotanji

COR	LOE	PRIPOROČILA
1	B-NR	1. Za bolnike s cerebelarnimi ICH, ki se nevrološko slabšajo, imajo kompresijo možganskega debla in/ali hidrocefalus zaradi obstrukcije ventriklov ali imajo cerebelarni ICH volumna ≥ 15 ml, je takojšnja kirurška evakuacija hematoma z ali brez ZVD bolj priporočljiva kot konservativno zdravljenje za zmanjšanje smrtnosti.

COR – razred priporočil, LOE – nivo dokazov.

Spontane cerebelarne krvavitve so povezane s hidrocefalusom, kompresijo možganskega debla in herniacijo v omejenem prostoru zadnje kotanje. Zato se evakuacija hematoma praviloma svetuje. S kraniotomijo in evakuacijo hematoma pride do zmanjšanja smrtnosti, ni pa dokazan boljši funkcionalni izhod. Samo vstavev ZVD je lahko škodljiva, še posebej pri iztisnjenih bazalnih cisternah in tudi ne bo zadostno zmanjšala intrakranialne hipertenzije, ki ovira prekrvavitev možganskega debla.²

Kraniektomija v primeru intracerebralnega hematoma

COR	LOE	PRIPOROČILA
2b	C-LD	1. Pri bolnikih s supratentorialnimi ICH, ki so v komi, imajo velike hematome s pomembnim pomikom preko sredine, ali imajo povišan ICP, neodziven na medikamentozno terapijo, je smiselno opraviti dekompresijsko kraniektomijo z ali brez evakuacije hematoma za zmanjšanje smrtnosti.
2b	C-LD	2. Pri bolnikih s supratentorialnimi ICH, ki so v komi, imajo velike hematome s pomembnim pomikom preko sredine, ali imajo povišan ICP, neodziven na medikamentozno terapijo, je učinkovitost dekompresijske kraniektomije z ali brez evakuacije hematoma glede izboljšanja funkcionalnega izhoda negotova.

COR – razred priporočil, LOE – nivo dokazov.

Veliki supratentorialni ICH so pogosto povezani s kliničnim poslabšanjem, visokim ICP, ki je neodziven na medikamentozne ukrepe. Zato se pogosto odločamo za dekompresijsko kraniektomijo (DK) kot življenje rešujoč poseg. Za zdaj se svetuje, da se opravi dekompresivno hemikraniektomijo za zmanjšanje smrtnosti pri bolnikih s supratentorialnimi ICH, ki so v komi (GCS manj kot 8), imajo velike hematome (več kot 30 ml) s premikom preko sredine ali imajo visok ICP, neodziven na medikamentozne ukrepe. Običajno se izvede znotraj 24 ur od krvavitve. Ni pa bilo jasne razlike med dekompresivno hemikraniektomijo z ali brez evakuacije hematoma. Trenutno poteka študija SWITCH (dekompresijska hemikraniektomija pri ICH), ki bo poskušala določiti prednosti DK glede na izhod zdravljenja. Doslej še ni bil opredeljen optimalni čas za DK in kateri bolniki so primerni za DK (glede na starost, govorno prizadetost ...) ter velikost DK (za zdaj kot pri ishemični kapi, poškodbi ali SAH).²

Zaključek

V prehospitalni in začetni hospitalni obravnavi bolnikov s sumom na znotrajmožgansko krvavitev je predvsem pomembna hitra prepoznava simptomov, znakov, čimprejšnja stabilizacija in transport bolnika v ustrezen center. Pomembno je usklajeno delovanje prehospitalne in hospitalne enote, medsebojno obveščanje oziroma najava bolnika pred prihodom v bolnišnico, saj se le na tak način lahko bolnik oskrbi v najkrajšem možnem času in na najboljši možen način.

Literatura:

1. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>.
2. Mark S. Greenberg ed. Surgical Treatment. Intracerebral Hemorrhage in Older Adults in Greenberg's Handbook of Neurosurgery 10 th edition. Thieme, 2023: 1623-26.
3. Zorko N. Obravnava bolnikov s spontano znotrajmožgansko krvavitvijo. In: Šola intenzivne medicine 2021: 4 letnik. Slovensko združenje za intenzivno medicino; Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta; 2021. p. 81–7.
4. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. Neurocrit Care. 2020: 32, 647–66. doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7

Zdravljenje subarahnoidalne krvavitve (SAK)

Avtorji: K. Karničnik¹, M. Kaube¹, doc. dr. J. Ravnik², asist. T. Šmigoc², H. Rowbottom²

Zaposlen: ¹ Klinični oddelek za nevrologijo, UKC Maribor; ² Oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor

Recenzent: J. Magdič, dr. med.

Epidemiologija

Subarahnoidna krvavitev je pomembno globalno breme za javno zdravje. Po vsem svetu incidenca anevrizmatske subarahnoidne krvavitve (aSAK) znaša približno 6,1 na 100.000 oseb letno, z globalno razširjenostjo približno 8,09 milijona.¹

aSAH je resno morbidno in pogosto smrtonosno stanje. Poročajo o 22 do 26-odstotni prebolnišnični umrljivosti. Medtem ko študije o stopnji bolnišnične umrljivosti zaradi aSAH niso pokazale izboljšanja (iz 13,7 % v 2006 na 13,1 % v 2018 [Združene države] in 19–20 % v 2021 [globalno]), populacijske študije poročajo o upadu v skupni stopnji smrtnosti (–1,5 % /leto med 1980 in 2020) s precejšnjimi razlikami med državami.¹

Mehanizmi možganske poškodbe po SAK

V zadnjem desetletju so klinične in translacijske študije, vključno z randomiziranimi kliničnimi študijami, razširile naše razumevanje mehanizma možganske poškodbe, povezane z aSAH, ki je večfazen in multifaktorski. Patofiziološki mehanizem znotraj prvih 72 ur, ki je odgovoren za zgodnjo možgansko poškodbo, prav tako vpliva na sekundarne komplikacije in celokupni izhod.²

Pri odloženi možganski ishemiji (angl. *delayed cerebral ischemia*; DCI) se postavlja hipoteza kombiniranega vzroka na račun velikožilnega vazospazma in multiplih procesov možganske poškodbe, sproženih z rupturo anevrizme in zgodnje možganske poškodbe. Ti mehanizmi vključujejo konstrikcijo arteriol, možganske mikrotromboze, kortikalno širjenje depolarizacije/ishemije, podrtje delovanja možgansko-žilne pregrade in možganske avtoregulacije ter heterogenost kapilarnega prehodnega časa.²

Diagnostika SAK

Napačna ali zapoznena diagnoza ima lahko resne posledice, vključno s smrtjo ali hudo invalidnostjo. Brezkontrastni CT glave ostaja glavna diagnostična modaliteta za SAH, vendar je specifična diagnostična obravnava odvisna od časa pojava simptomov do obravnave in bolnikovega nevrološkega statusa.¹

Pravilo Ottawa SAH služi kot metoda za izločitev posameznikov z majhno verjetnostjo za SAH. Uporaba pravila zahteva, da bolniki s hudim glavobolom in izpolnjevanjem katerega koli predpisanega merila potrebujejo dodatno diagnostično obravnavo. Glede na opravljene študije se ugotavlja, da je le-to 100-odstotno občutljivo, a le 13,6-odstotno specifično.¹ Visokokakovostne CT naprave lahko zaznajo SAH z visoko občutljivostjo, še posebej, ko slike tolmači izkušen nevrolog. Za bolnike, ki so obravnavani znotraj 6 ur po pojavu glavobola in nimajo svežih nevroloških izpadov, negativen nekontrastni CT glave verjetno zadostuje za izključitev aSAH. To vprašanje je bilo ocenjeno v metaanalizi iz leta 2016, kjer so ugotavljali 98,7-odstotno občutljivost in 99,9-odstotno specifičnost. Zato je bilo verjetno, da negativni CT glave, izveden znotraj 6 ur po pojavu simptomov, zgreši manj kot 1,5 na 1000 SAH. Pomembno je omeniti, da veliko teh analiz ne velja za bolnike z atipično prezentacijo, kot je primarna bolečina v vratu, sinkopa, epileptični napad ali izoliran svež nevrološki izpad.¹

Lumbalna punkcija se pogosto izvaja > 6 do 12 ur po začetku simptomov. Walton et al. so poročali o 100-odstotni občutljivosti in 95,2-odstotni specifičnosti, izhajajoč iz analize 1235 bolnikov iz treh študij, v katerih je cerebrospinalna tekočina, pridobljena z lumbalno punkcijo po negativnem oz. nediagnostičnem CT glave, bila pozitivna glede na spektrofotometrično analizo za ksantokromijo.¹

CTA je široko dostopna in pogosto naslednja diagnostična preiskava, ki se opravi, ko je diagnosticiran SAH z nekontrastnim CT glave. Določeni vzorci krvavitve verjetno odražajo večje tveganje za prisotnost anevrizme kot druge (npr. difuzna SAH v bazalnih cisternah in silvični fisuri proti žariščni kortikalni SAH majhnega volumna). Treba se je zavedati, da CTA ne ocenjuje neposredno SAH, le možgansko-žilno patologijo, in je njena občutljivost $\approx 97,2$ %. Druga analiza je ocenila občutljivost CTA za rupturo anevrizme < 3 mm na 61 %.¹

Glede na hudo obolevnost in potencialno umrljivost, povezano s spregledano ali zamujeno diagnozo aSAH, so te male razlike odločilne, zato je lumbalno punkcijo za vrednotenje ksantokromije treba opraviti pri bolnikih, pri katerih je minilo več kot 6 ur od ictusa, in obstaja klinično visok sum na SAH.¹

Klinično vrednotenje SAH in napovedovanje izhoda

Številne študije so dokazale učinkovitost ocene klinične stopnje za napovedovanje izida, kot sta HH in ocene po WFNS. Poznamo klinične lestvice, med katere spadajo Hunt in Hess, WFNS (angl. *World Federation of Neurosurgical Societies*), GCS, Johns Hopkins GCS, Yasargil, radiološko Fisherjevo lestvico in kombinirane lestvice, med katere spadajo VASOGRADE, HAIR (*HH grade, age, IVH, rebleed*) in SAHIT (*Subarachnoid Hemorrhage International Trialists*). Te ocenjevalne lestvice zagotavljajo klinično napovedovanje izida in pomoč medicinski ekipi pri standardiziranju resnosti krvavitve.¹

Obravnava bolnikov z aSAH visoke stopnje ostaja velik izziv. Večina literature opredeljuje aSAH visoke stopnje kot klinično oceno po lestvici Hunt in Hess stopnje 4 in 5 ali po lestvici WFNS stopnje 4 in 5. Čeprav lahko zdravljenje anevrizme prepreči ponovitev krvavitve, je treba zdravljenje prilagoditi glede na posamezne dejavnike, kot so bolnikove komorbidnosti in premorbidno funkcionalno stanje ter deljeno odločanje z družino oz. zato pooblaščenimi osebami.¹ Nekateri bolniki z aSAH visoke stopnje z nepopravljivo možgansko poškodbo imajo tako slabo prognozo, da zdravljenje anevrizme ne prinaša koristi. Pri teh bolniki so lahko delno ali popolnoma odsotni refleksi možganskega debla, odsotnost smiselnega odziva na bolečinski oz. grozeč/škodljivi dražljaj, velik dokončan ishemični infarkt na sprejemnem/izhodiščnem CT ali prisotnost globalnega možganskega edema, skladnega z anoksično možgansko poškodbo.¹

Medicinsko ukrepanje za preprečevanje ponovne krvavitve po SAH

Hitra obliteracija počene anevrizme je edina dokazana oblika zdravljenja, ki se je izkazala za učinkovito pri zmanjšanju verjetnosti ponovne krvavitve.¹

Zdravljenje arterijske hipertenzije je v praksi običajno, dokler se počena anevrizma ne oskrbi, ampak učinek zgodnjega nadzora hipertenzije na tveganje ponovne krvavitve ni dobro dokazan. Čeprav je razumno zdraviti hudo hipertenzijo ob nastopu, ni dovolj dokazov za priporočilo o jasno določenih ciljnih vrednostih krvnega tlaka. Treba se je izogibati nenadnemu, izrazitemu znižanju krvnega tlaka.¹

Povečana variabilnost krvnega tlaka je bila povezana s slabšimi rezultati pri aSAH. Čezmerno znižanje krvnega tlaka lahko ogrozi možgansko perfuzijo in povzroči ishemijo, zlasti pri bolnikih s povišanim ICP. Zato ta avtorska skupina smernic za obravnavo aSAH ASA priporoča postopno zniževanje krvnega tlaka pri bolnikih s hudo hipertenzijo (> 180–200 mmHg), vendar se je treba strogo izogibati hipotenziji, kar je opredeljeno kot povprečni arterijski tlak < 65 mmHg, in pozorno spremljati nevrološko klinično stanje med zniževanjem krvnega tlaka. Metaanaliza napovednih dejavnikov zgodnje ponovne krvavitve pri aSAH je pokazala višjo stopnjo ponovne krvavitve s sistoličnim krvnim tlakom > 160 mmHg, vendar ne s sistoličnim krvnim tlakom < 140 mmHg. Pri odločanju o cilju znižanja krvnega tlaka je treba upoštevati dejavnike, ki vključujejo krvni tlak ob prezentaciji, možganski edem, hidrocefalus in bolnikovo zgodovino arterijske hipertenzije ter ledvične bolezni.¹

Pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulate, klinična presoja in izkušnje podpirajo nujno odpravo oz. razveljavitev (angl. *reversal*) antikoagulacije, čeprav to ni bilo nikoli ciljno proučevano pri bolnikih z aSAH, vendar je bila učinkovitost le-tega dokazana pri drugih oblikah intrakranialnih krvavitev. Posledično je takojšnja odprava antikoagulacije pri katerem koli bolniku z aSAH močno priporočljiva. Strategije preobrata morajo slediti trenutno objavljenim standardom in priporočilom za smrtno nevarne krvavitve.¹

Skrajno zgodnja uporaba antifibrinolitike terapije lahko zmanjša tveganje ponovne krvavitve, vendar ta učinek med preskušnji ni bil dosleden. Poleg tega zdravljenje z antifibrinolitiki ne izboljša končnih funkcionalnih rezultatov. Zato rutinska uporaba antifibrinolitike terapije ni priporočljiva zaradi pomanjkljive in vprašljive koristi. Največja visokokakovostna randomizirana kontrolirana raziskava, ki ocenjuje ultra zgodnje, kratkotrajne antifibrinolitike pri bolnikih z aSAH, ULTRA (Ultra-Early Tranexamic Acid After Subarachnoid Hemorrhage), ni pokazala bistvenega zmanjšanja stopnje ponovne krvavitve, prav tako ni bilo izboljšanja funkcionalnih izidov pri bolnikih, zdravljenih s traneksamično kislino v primerjavi z bolniki, ki je niso prejeli. Starejše študije so pokazale nasprotujoča si mnenja glede zmanjšanja ponovne krvavitve in odsotnost znatnega izboljšanja funkcionalnih izidov pri bolnikih, zdravljenih z antifibrinolitiko terapijo. Posledično trenutni dokazi kažejo, da antifibrinolitika terapija ni indicirana za rutinsko zdravljenje bolnikov s aSAH.¹

Spremljanje in odkrivanje možganskega vazospazma in DCI (odložene možganske ishemije)

Zoženje možganskih arterij oz. možganski vazospazem se pogosto pojavlja pri bolnikih z aSAH in je povezan z DCI in posledično ishemično možgansko kapjo. DCI se pojavi pri $\approx 30\%$ bolnikov, večinoma med 4. in 14. dnevom po aSAH.¹ Klinično poslabšanje zaradi DCI je bilo opredeljeno kot pojav žariščne nevrološke okvare ali poslabšanje zavesti z zmanjšanjem za vsaj 2 točki po GCS. To naj bi trajalo vsaj 1 uro, ni očitno takoj po okluziji anevrizme in ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom.¹

Nov možganski infarkt je bil opredeljen kot prisotnost možganskega infarkta na CT ali MR možganov v 6 tednih po aSAH, ki ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom.¹

Diagnoza DCI je lahko zahtevna, in čeprav so serijski nevrološki pregledi velikega pomena, imajo omejeno vrednost pri bolnikih z aSAH visoke stopnje. Več diagnostičnih orodij je bilo uporabljenih za identifikacijo arterijskih zožitev in možganske perfuzijske nenormalnosti, ki lahko pomagajo napovedati DCI. Najpogostejše dostopne tehnike vključujejo TCD, CTA in CTP ter cEEG. Druge invazivne metode vključujejo parcialni pritisk možganskega tkivnega kisika (PbtO₂) in cerebralno mikrodializo.¹

Obvladovanje epileptičnih napadov, povezanih s SAH

Novejše študije kažejo manjšo incidenco epileptičnih napadov kot predhodno, nekje 7,8 % do 15,2 %. Zgodnji in pozni pooperativni napadi imajo 2,3 oz. 5,5-% pogostnost. Endovaskularna embolizacija v primerjavi z nevrokirurškim klippingom se zdi povezana z manjšo incidenco poznih napadov. Poleg kirurškega zdravljenja anevrizme in klinične stopnje (stopnja HH ≥ 3) sta lokacija anevrizme na MCA in hidrocefalus povezana s povečano pojavnostjo epileptičnih napadov. Prav tako večjo nevarnost predstavljata tudi pridružen ICH in kortikalna ishemija. Profilaktična terapija v teh primerih bi bila mogoče razumna, vendar ni priporočena.¹

Pri bolnikih z aSAH, ki imajo epileptične napade, je smiselna uporaba zdravil proti epileptičnim napadom < 7 dni za zmanjšanje zapoznelih napadov ali tveganja ponovne krvavitve.¹

Operativna oskrba bolnika s subarahnoidno krvavitvijo ob rupturi možganske anevrizme

Bolniki s subarahnoidno krvavitvijo (SAH) zaradi rupture možganske anevrizme potrebujejo čimprejšnjo oskrbo anevrizme z namenom preprečitve ponovne krvavitve, ki je za bolnike pogosto smrtna (1). Optimalno zdravljenje rupturirane anevrizme je odvisno od bolnikove starosti in splošnega stanja, anatomije anevrizme in okolne vaskulature, kirurških zmožnosti in dostopnosti do endovaskularnega zdravljenja (2). Vsak bolnik s SAH zaradi rupture možganske anevrizme mora biti obravnavan s strani specialista oz. tima, ki se ukvarja tako z endovaskularno, kakor s kirurško oskrbo anevrizem (3). Tovrsten pristop do bolnikov s SAH zaradi rupture možganske anevrizme omogoča optimalno oceno tveganja in koristi posamezne modalitete zdravljenja (1).

Kirurška oskrba rupturirane možganske anevrizme

Osnovni cilj kirurškega zdravljenja rupture možganske anevrizme je preprečitev ponovne krvavitve ter večanja anevrizme, ob tem je med posegom treba ohraniti okolne žile in čim manj poškodovati možganovino in kranialne živce. Kirurške možnosti zdravljenja obsegajo »clipping« oz. postavitve sponke na vrat anevrizme, kar še vedno predstavlja zlati standard kirurške oskrbe anevrizme. S pravilno postavitvijo sponke anevrizmo izključimo iz krvnega obtoka, ob tem pa ne zapremo pretoka skozi normalno žilje. Če sponko postavimo prenizko, bomo s tem iz obtoka izključili matično žilo, medtem ko postavitve sponke preveč distalno ne vodi do popolne izključitve anevrizme, kar pomeni, da se lahko segment anevrizme, ki ni izključen iz obtoka, ponovno poveča in rupturira. Druga možnost kirurškega zdravljenja anevrizem je ovijanje oz. oblaganje (angl. *wrapping*) le-teh, kar sicer ni primarni cilj kirurške oskrbe, s katero želimo v celoti izključiti anevrizmo iz obtoka, vendar v določenih primerih nimamo na voljo drugih pristopov (npr. fuziformna anevrizma bazilarne arterije; anevrizma, iz katere izhajajo pomembne veje; del vratu anevrizme v kavernoznem sinusu). Ovijanje anevrizme lahko izvedemo z mišico, bombažem ali muslinom, s polimeri različnih vrst, teflonom in fibrinskim lepilom (2).

Odločitev med kirurško in endovaskularno oskrbo rupturirane anevrizme

Pri odločitvi med kirurškim in endovaskularnim zdravljenjem moramo upoštevati razpoložljive vire centra, izkušnje nevrokirurga in interventnega radiologa z oskrbo rupturiranih anevrizem, saj je večje število opravljenih posegov s strani nevrokirurga/interventnega radiologa povezano z nižjo morbiditeto (2). Cilj primarnega zdravljenja je vedno popolna izključitev anevrizme. Kadar multidisciplinarni tim meni, da s kirurškim in endovaskularnim zdravljenjem ne bo mogoče v celoti izključiti anevrizme v akutni fazi, se priporoča parcialna oskrba, ki zmanjša verjetnost za zgodnjo ponovitev krvavitve. Smernice priporočajo ponovni poskus oskrbe čez 1 do 3 mesece glede na bolnikov funkcionalni status in okrevanje z namenom zmanjšanja verjetnosti za ponovno krvavitev v prihodnosti (1).

Prav tako moramo pri odločitvi o modaliteti oskrbe anevrizme upoštevati anatomijo anevrizme (2). Anevrizme srednje možganske arterije so manj primerne za endovaskularno zdravljenje, saj imajo pogosto prisotne veje v okolici vratu anevrizme, zato se v tovrstnih primerih pogosteje odločimo za kirurško oskrbo (2). Ob anevrizmah v posteriorni cirkulaciji se priporoča endovaskularna oskrba, ki je povezana z nižjo smrtnostjo in odvisnostjo od tuje pomoči kot kirurško zdravljenje. Izhodi zdravljenja bolnikov, katerih anevrizme v posteriorni cirkulaciji so bile oskrbljene endovaskularno, so bili po enem letu in več boljši kot v skupini, ki je bila deležna kirurške oskrbe anevrizme, kar sta potrdili študiji ISAT in BRAT (1,3,4). Anevrizme vrha bazilarne arterije so primernejše za endovaskularno oskrbo (2).

Kadar imamo ob SAH zaradi rupture možganske anevrizme sočasno pridružen tudi subduralni hematom ali intracerebralni hematom, se odločimo za kirurško zdravljenje, ki nam omogoča, da evakuiramo hematom in sočasno oskrbimo anevrizmo (2). Do sedaj so bile opravljene posamezne manjše študije, kjer so navkljub prisotnosti intracerebralne krvavitve, anevrizmo oskrbeli endovaskularno ter nato kirurško odstranili hematom. V večini teh študij so bili hematomi manjši (pod 30 cm³). Starejša študija iz časa pred razvojem endovaskularnih tehnik oskrbe anevrizem je primerjala bolnike s SAH zaradi rupture anevrizme, ki so bili urgentno operirani, s tistimi, ki so bili obravnavani konservativno. Vsi bolniki so poleg SAH imeli še obsežni intracerebralni hematom, v nevrološkem statusu so bili prisotni hudi nevrološki izpadi, slabo stanje zavesti, vendar so spontano dihal in se odzivali na bolečinski dražljaj. V skupini, ki je bila deležna kirurške evakuacije hematoma in oskrbe anevrizme s sponko, je bila smrtnost manjša (80 % vs. 27 %), prav tako je bila stopnja odvisnosti od tuje pomoči nižja (53 % vs. 20 %) kot v skupini, ki je bila obravnavana zgolj konservativno (1).

Kadar so v ospredju prisotni simptomi in znaki učinka mase, kot je na primer pareza III. možganskega živca zaradi pritiska anevrizmatske vreče, se odločimo za kirurško oskrbo rupturirane anevrizme, saj s tem pogosteje dosežemo odpravo nevrološkega deficita kot z endovaskularnim zdravljenjem (2).

Kadar so bolniki mlajši, se pogosteje odločimo za kirurško zdravljenje, saj je tveganje operacije nižje, prav tako je verjetnost za ponovno krvavitev manjša kot z endovaskularnim zdravljenjem (2). Raziskava ISAT je v populaciji pod 50 let dokazala manj koristi endovaskularnega zdravljenja kot pri starejših. Predvidevanja, ki temeljijo na podatkih iz raziskave ISAT, nakazujejo, da je za bolnike, ki so mlajši od 40 let, primernejše kirurško zdravljenje rupturiranih anevrizem (1).

Pri bolnikih, ki so pred pojavom SAH redno prejeli antikoagulantno terapijo, se raje odločimo za endovaskularno zdravljenje (2). Za endovaskularno zdravljenje se pogosteje odločimo tudi pri bolnikih, starejših od 70 let, s slabim nevrološkim stanjem (WFNS 4 in 5) (2). Do zdaj opravljene študije niso dokazale, da bi bilo endovaskularno zdravljenje rupturiranih anevrizem v populaciji, starejši od 70 let, boljše kot kirurško. Prav tako ni dokazano, da je endovaskularno zdravljenje rupturiranih anevrizem pri bolnikih s SAH visoke stopnje boljše od kirurške oskrbe anevrizem (1). Študija ISAT je obravnavala podskupino starostnikov in raziskovalci niso dokazali koristi endovaskularnega zdravljenja v primerjavi s kirurškim, so pa ugotovili, da je bil izhod zdravljenja starostnikov odvisen od lokacije anevrizme, ki je bil za anevrizme notranje karotidne arterije in posteriorne komunikantne arterije boljši z endovaskularnim zdravljenjem, medtem ko so bili izhodi oskrbe anevrizem srednje možganske arterije boljši s kirurško oskrbo (1,4).

»Blister« anevrizme, ki so psevdanevrizme, nastanejo zaradi defekta v arterijski steni in predstavljajo podskupino anevrizem, ki so povezane z visoko verjetnostjo za rupturo ter so posledično povezane z visoko obolevnostjo in smrtnostjo. Tovrstne anevrizme niso primerne za klasične endovaskularne ali kirurške pristope oskrbe. Možnosti kirurške oskrbe so kompleksno ovijanje anevrizme ali ekstrakranialno-intrakranialni žilni obvod. Metaanaliza manjših retrospektivnih serij primerov je pokazala, da sta mortaliteta in morbiditeta z uporabo preusmerjevalcev pretoka (angl. *flow diverter*) primerljivi s kirurškimi posegi. Smernice priporočajo, da pri bolnikih s fuziformnimi in »blister« anevrizmami uporabimo preusmerjevalce pretoka z namenom zmanjšanja smrtnosti (1).

Uporaba opornic (angl. *stent-assisted coiling*) in preusmerjevalcev pretoka (angl. *flow diverter*) spadata med novejša načina endovaskularne oskrbe anevrizem možganskih arterij, ki imajo višje tveganje za zaplete in ponovne krvavitve kot kirurška oskrba oz. klasični endovaskularni pristopi (angl. *coiling*). Novejše endovaskularne tehnike so učinkovitejše pri okluziji anevrizem in zmanjšajo verjetnost za ponovno krvavitev pri bolnikih, kjer druge možnosti oskrbe niso na voljo.

Kadar gre za rupturo anevrizme s širokim vratom, ki ni primerna za kirurško oskrbo ali za klasične endovaskularne pristope (angl. *coiling*), smernice svetujejo uporabo opornic ali preusmerjevalcev pretoka z namenom zmanjšanja verjetnosti za ponovno krvavitev (1). Kadar imamo bolnika z rupturirano sakularno anevrizmo, ki jo je možno oskrbeti kirurško ali klasično endovaskularno, se ne odločamo za novejše endovaskularne tehnike, ki imajo več zapletov. Trenutno se v akutni fazi oskrbe anevrizme odsvetuje uporaba žilnih opornic in preusmerjevalcev pretoka ter se priporoča kirurška oskrba ali klasične endovaskularne tehnike (angl. *coiling*), čeprav bomo dosegli zgolj delno oskrbo anevrizme (1).

Kadar imamo bolnika, ki ima rupturirano anevrizmo, ki je tehnično primerna tako za kirurško kot za endovaskularno zdravljenje, se odločimo najprej za endovaskularno oskrbo anevrizme (2). V raziskavi ISAT so analizirali skupino bolnikov, ki so imeli anevrizme, ki so bile primerne tako za endovaskularno kot za kirurško oskrbo, od tega jih je bilo 97 % v anteriorni cirkulaciji in večina bolnikov je imela oceno po lestvici WFNS 1 do 3 (4). Trenutne smernice obravnave bolnikov s SAH zaradi rupture možganske anevrizme priporočajo, da bolnika, ki ima SAH zaradi rupturirane anevrizme v anteriorni cirkulaciji, ki je primerna tako za endovaskularno kot za kirurško oskrbo, pri katerih gre za dober nevrološki status, oskrbimo endovaskularno, saj je tovrsten pristop zdravljenja povezan z boljšim funkcionalnim izhodom leto po SAH. Na daljši rok ni razlik med skupinama (1). Chai in sodelavci so opravili analizo 29 študij, ki so bile objavljene po študiji ISAT, ki so obravnavale endovaskularno in kirurško oskrbljene rupturirane sakularne anevrizme v anteriorni cirkulaciji. Z analizo opravljenih študij so ugotovili, da po endovaskularni oskrbi pride pogosteje do ponovne krvavitve iz anevrizme, vendar so bili bolniki pogosteje samostojni in so imeli manj zapletov, vezanih na oskrbo anevrizme (5).

Doslej opravljeno raziskovalno delo ni pokazalo statistično pomembne razlike v dolgoročnem funkcionalnem izhodu bolnikov, ki so bili deležni primarno endovaskularnega zdravljenja s tistimi, kjer je bila anevrizma oskrbljena kirurško (1). V prvem letu po SAH je bilo v skupini, ki je bila zdravljena endovaskularno, manj smrti in opazili so nižjo stopnjo odvisnosti, vendar na kontroli čez 5 let teh razlik ni več bilo; to so bili zaključki raziskave ISAT (4). Študija BRAT je prav tako dokazala prednost endovaskularne oskrbe v prvem letu po SAH, ampak ob kontroli čez 3 leta ter 6 let ni bilo več razlik med skupinama v umrljivosti in odvisnosti od tuje pomoči (3). Analize daljših časovnih obdobj so pokazale, da pri bolnikih, ki so bili zdravljeni endovaskularno, obstaja večja incidenca ponovnih krvavitev iz anevrizme, v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni kirurško, pa so pogostejši epileptični napadi (1,4).

Čas oskrbe rupturirane možganske anevrizme

Rupturirano anevrizmo je treba ne glede na modaliteto zdravljenja oskrbeti čim prej z namenom preprečitve ponovne krvavitve, prav tako je s tem olajšana terapija vazospazma. Zgodnja kirurška oskrba rupturirane anevrizme pomeni oskrbo znotraj prvih 48 do 96 ur po začetku SAH (1,2). Oskrba rupturirane anevrizme v prvih 3 dneh po SAH je povezana z nižjo smrtnostjo in odvisnostjo od drugih 3 mesece po dogodku, v primerjavi z operacijo, opravljeno v srednjem času (4 do 7 dni), ali operacijo po daljšem času (8 dni in več) po nastanku SAH. Tudi operacija, ki je opravljena med 4. in 7. dnevom po SAH, je povezana z več koristi kot operacija po 7. do 10. dnev, kar pomeni, da kirurškega zdravljenja ne smemo zamakniti za obdobje tipičnega trajanja vazospazma. Do zdaj še ni bilo opravljene raziskave, ki bi dokazala prednost urgentne operacije znotraj 6 ur po začetku SAH. Tovrstne operacije bi se namreč morale izvajati 24/7, kar bi pomenilo tudi operacije anevrizem v nočnem času, kar bi lahko ustvarilo suboptimalne pogoje (1).

Kadar smo z operacijo uspešni, s tem zmanjšamo verjetnost za ponovno krvavitev, prav tako je s tem olajšana terapija vazospazma, ki se v večini pojavi po 3. dnev in doseže vrhunec med 6. in 8. dnev. Oskrba anevrizme 3 ali več dni po SAH je povezana z večjo verjetnostjo za zmerno do izrazito nevrološko prizadetost bolnika. Kirurško zdravljenje rupturiranih anevrizem v subakutni fazi, kjer smo dokazali prisotnost vazospazma, je povezano z višjo morbidnostjo in mortaliteto, zato je v tovrstnih primerih endovaskularna oskrba primernejša. Med operacijo v zgodnji fazi, pred razvojem vazospazma, lahko s spiranjem subarahnoidnega prostora odstranimo potencialne vazospazmogene produkte, prisotne v krvi. Kadar se odločimo za kirurško oskrbo rupturirane anevrizme v zgodnji fazi, bomo med posegom naleteli na izrazit edem možganovine, kar posledično pomeni, da je za oskrbo anevrizme potrebne več retrakcije možganovine, ki je v fazi edema izrazito krhka in občutljiva ter lahko hitreje pride do laceracije. Po podatkih iz literature so zgodnje operacije rupturiranih anevrizem povezane z nekoliko višjo verjetnostjo za ponovno rupturo ter za pojav vazospazma, kar je vezano na mehanično poškodbo možganovine med posegom (2).

Za zgodnjo operacijo rupturirane možganske anevrizme se odločimo, kadar gre za bolnika v dobrem splošnem zdravstvenem stanju in dobrem nevrološkem stanju (H&H 3 ali manj), ob prisotnosti večjega volumna krvi v subarahnoidnem prostoru, kar je povezano z razvojem izrazitejšega vazospazma. Prav tako se za zgodnjo operacijo odločimo ob prisotnosti večjega hematoma, ki povzroča učinek mase ob SAH in ob zgodnji ponovni krvavitvi iz rupturirane anevrizme. Zgodnja operacija je indicirana tudi, kadar ima bolnik sočasno bolezn, ki jih bomo težko zdravili

ob neoskrbljeni anevrizmi, kot so na primer nestabilne vrednosti krvnega tlaka, pogosti ali na terapijo odporni epileptični napadi (2).

O odloženi kirurški oskrbi rupturirane anevrizme govorimo, kadar se za operativni poseg odločimo 10. do 14. dan po SAH. Za tovrstno oskrbo se odločimo, kadar gre za slabo splošno zdravstveno stanje in/ali visoko starost. Prav tako se za odloženo operacijo odločimo v luči slabega nevrološkega stanja (H&H 4 in 5), čeprav nekateri menijo, da bi tudi bolniki v slabem nevrološkem stanju morali biti deležni zgodnje kirurške oskrbe zaradi tveganja ponovne krvavitve in posledične visoke smrtnosti. Odložena oskrba rupturirane anevrizme je indicirana ob prisotnosti vazospazma ter na CT glave vidnega izrazitega edema možganovine. Odložena oskrba je primerna, kadar gre za anevrizmo, kjer bi težko namestili sponko na vrat anevrizme zaradi njene obsežnosti ter kadar bi za dostop do anevrizme potrebovali izrazito retrakcijo možganovine (gigantske anevrizme; anevrizme v predelu bazilarne bifurkacije; anevrizme v osrednjem delu bazilarne arterije) (2).

Terapija hidrocefalusa ob SAH zaradi rupture možganske anevrizme

Po podatkih iz literature približno petina bolnikov s SAH po rupturi možganske anevrizme razvije akutni hidrocefalus, kar je vidno na prvem CT glave, vendar pri 30 do 60 % navkljub prisotnosti akutnega hidrocefalusa ne pride do poslabšanja stanja zavesti. Okrog 3 % bolnikov s SAH, ki na prvem CT glave nimajo znakov za prisotnost akutnega hidrocefalusa, razvije le-tega znotraj prvega tedna po dogodku. Do pojava akutnega hidrocefalusa pride, saj kri moti pretok likvorja skozi akvedukt, 4. ventrikel ter subarahnoidni prostor in/ali gre za motnjo resorpcije likvorja preko arahnoidnih granulacij (6).

Akutni hidrocefalus pogosteje srečamo pri starejših bolnikih in tistih s povišanim krvnim tlakom (ob sprejemu, pred rupturo anevrizme, po oskrbi anevrizme). Na prvem CT glave vidna prisotnost krvi v ventriklih, difuzna krvavitev v subarahnoidnem prostoru in fokalna področja večje količine krvi v subarahnoidnem prostoru so dejavniki, ki so prav tako pogosteje povezani s pojavom akutnega hidrocefalusa. SAH zaradi anevrizme v posteriorni cirkulaciji pogosteje privede do akutnega hidrocefalusa. Ostali dejavniki, ki so povezani s povečano pojavnostjo akutnega hidrocefalusa, so nizka serumska koncentracija natrija, neodzivnost ob sprejemu v bolnišnico ter predoperativna aplikacija antifibrinolitika (npr. traneksaminska kislina) (6).

Bolniki, pri katerih ugotovljamo slabo nevrološko stanje (H&H 4 ali 5) ter imajo široke ventrikle, so lahko simptomatski tudi zaradi hidrocefalusa, zato v teh primerih razmišljamo v smeri ventrikulostomije oz. vstavitve zunanje ventrikularne drenaže (ZVD), ali se odločimo za vstavitve ledvene drenaže. Po podatkih iz literature ventrikulostomija (ZVD) privede do izboljšanja stanja zavesti v približno 80 %. Ob vstavitvi ZVD hitro po začetku SAH zaradi rupture anevrizme obstaja povečano tveganje za ponovno krvavitev iz anevrizme, še posebej kadar hitro znižamo znotrajlobanjski tlak. Vzrok ponovne krvavitve je najverjetneje dvig transmuralnega tlaka oz. tlaka preko stene anevrizme, ki predstavlja razliko med arterijskim tlakom in znotrajlobanjskim tlakom. Po opravljeni ventrikulostomiji je treba znotrajlobanjski tlak vzdrževati med 15 in 25 mmHg. Prav tako je izjemno pomembno, da se izogibamo hitrim padcem tlaka, razen kadar je to absolutno potrebno (6).

Približno polovica bolnikov s SAH po rupturi možganske anevrizme, ki so razvili akutni hidrocefalus, potrebuje trajno spremembo pretoka likvorja, saj gre za kronični hidrocefalus. Med 8 do 45 % vseh bolnikov s SAH po rupturi možganske anevrizme razvije kronični hidrocefalus. Vzrok za kronični hidrocefalus so adhezije med arahnoido in pia mater ali trajna okvara arahnoidnih granulacij. Dejavniki, ki so povezani z razvojem kroničnega hidrocefalusa, so prisotnost krvi v ventriklih, višja starost, sočasne bolezni (sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, zloraba alkohola), večji volumen anevrizme. Način oskrbe anevrizme ni prepoznan dejavnik za razvoj kroničnega hidrocefalusa. Do zdaj opravljene študije niso pokazale razlike v pojavnosti kroničnega hidrocefalusa med bolniki, ki so jim ZVD zaprli in odstranili znotraj 24 ur, in tistimi, pri katerih so ZVD odstranili znotraj 96 ur. Rutinska fenestracija lamine terminalis se ne priporoča, saj ne zmanjša verjetnosti za kronični hidrocefalus. Vsi bolniki, ki po SAH zaradi rupture anevrizme razvijejo simptomatski kronični hidrocefalus, potrebujejo trajno rešitev, kar naredimo največkrat z ventrikuloperitonealno drenažo (6).

Vodenje in sledenje bolnika

Anevrizma možganske arterije, ki nam je ni uspelo v celoti izključiti iz krvnega obtoka, se lahko poveča in ponovno zakrvari. Velika večina anevrizem, ki nam jih ni uspelo celoti izključiti, ostane stabilnih oz. se ne večajo, medtem ko se jih manjšina s časom poveča. Tudi anevrizme, ki so bile v celoti odstranjene iz krvnega obtoka, se lahko ponovijo, zato je pomembno, da razmišljamo o trajnosti oskrbe anevrizme. Verjetnost za ponovitev kirurško oskrbljene anevrizme, ki je bila v celoti izključena iz obtoka, je 1,5 % 4,4 leta po rupturi. Zaradi verjetnosti ponovitve v celoti oskrbljenih anevrizem

in možnosti nastanka anevrizem na drugih mestih v poteku možganskih arterij se trenutno priporoča, da bolnike spremljamo. Kadar gre za kirurško oskrbljeno anevrizmo, lahko bolnika spremljamo s CTA možganskih arterij. Prva kontrola je 1 leto po kirurški oskrbi, nato je kontrola čez 5 let in nato so naslednje kontrole na vsakih 10 let (7).

Literatura

1. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Hsiang-Yi Chou S, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2023 Jul [cited 2023 Aug 9];54(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000436>
2. Greenberg MS, editor. SAH from Cerebral Aneurysm Rupture. In: *Handbook of Neurosurgery*. 9th ed. New York: Thieme; 2020. p. 1254–8.
3. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg*. 2015;123:609–17.
4. Ryttefors M, Enblad P, Kerr RSC, Molyneux AJ. International Subarachnoid Aneurysm Trial of Neurosurgical Clipping Versus Endovascular Coiling: Subgroup Analysis of 278 Elderly Patients. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2720–6.
5. Chai CL, Pyeong Jeon J, Tsai YH, Whittaker P, Macdonald RL, Lindgren AE, et al. Endovascular Intervention Versus Surgery in Ruptured Intracranial Aneurysms in Equipoise: A Systematic Review. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1703–11.
6. Greenberg MS, editor. Hydrocephalus after SAH. In: *Handbook of Neurosurgery*. 9th ed. New York: Thieme; 2020. p. 1225–6.
7. Greenberg MS, editor. General technical considerations of aneurysm surgery. In: *Handbook of Neurosurgery*. 9th ed. New York: Thieme; 2020. p. 1265–6.

Znotrajžilne metode zdravljenja znotrajlobanjskih anevrizem

Avtor: Sašo Pjević

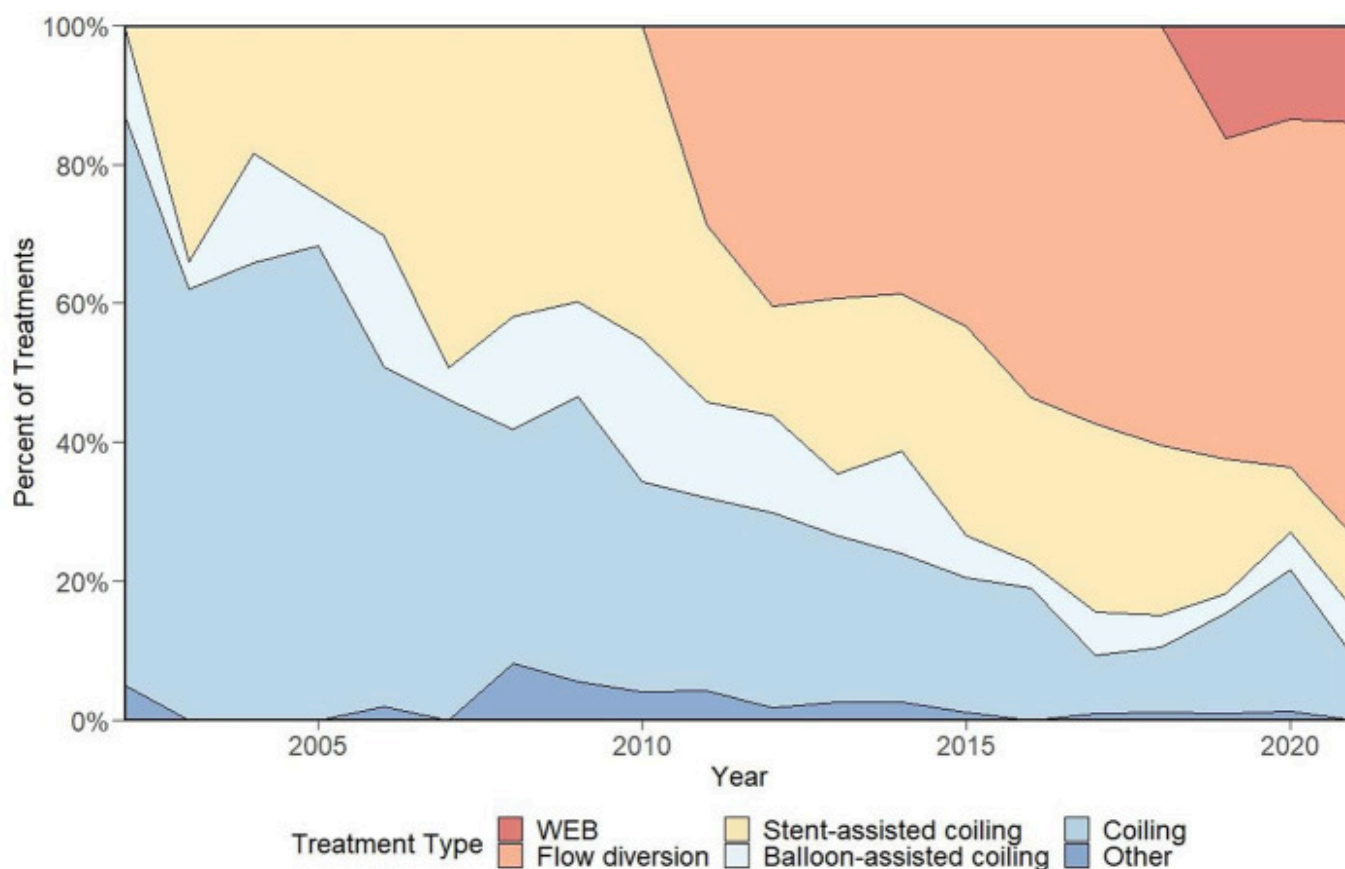
Zaposlen: Odd. za radiologijo, UKC Maribor

Recenzent: doc. dr. J. Magdič

Uvod

Zgodnje tehnike znotrajžilnega zdravljenja anevrizem so razvili nevrokirurgi in nevroradiologi v šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja za zdravljenje težko operabilnih ali neoperabilnih možganskih anevrizem.¹ Čez desetletja so se tehnike in materiali nadgrajevali. Velika prelomnica za uvedbo znotrajžilnega zdravljenja možganskih anevrizem je bila mednarodna raziskava o anevrizmah in subarahnoidni krvavitvi (ISAT) za počene možganske anevризme, ki je bila objavljena leta 2002. Le-ta je pokazala izboljšano preživetje brez invalidnosti pri anevrizmah, zdravljenih z znotrajžilnimi žičkami, v primerjavi s tistimi, ki so bile zdravljene s kirurškimi sponkami.²

V ZDA so posledično od leta 2004 do 2014 skupaj znotrajžilno zdravili 79.627 znotrajlobanjskih anevrizem, medtem ko je bilo 42.256 anevrizem zdravljenih kirurško.³



Slika 1. Trendi zdravljenja z različnimi metodami

Danes imamo na voljo številne različne tehnike znotrajžilne oskrbe znotrajlobanjskih anevrizem.

Anevризme zdravimo z žičnimi zankami; ob tem si lahko pomagamo z balonom ali znotrajžilno opornico.

V zadnjih letih pa se je uveljavil trend zdravljenja znotrajlobanjskih anevrizem s pomočjo preusmerjevalcev pretoka in znotrajvrečastimi modulatorji pretoka (slika 1).⁴

Pri žičkanju preko mikrokateetra uvajamo žične zanke, ki so večinoma iz platine. Posledično zaradi spremembe pretoka v anevrizmi povzročijo nastanek tromba. Omejitve oskrbe znotrajlobanjskih anevrizem s tehniko žičkanja so ponovitev/rekanalizacija anevrizme, izpad in migracija žične zanke ter posledično zapora arterije ter omejena in

otežena uporaba za anevrizme s širokim vratom in anevrizme, ki imajo izstopišča arterij. Ena od večjih omejitev žičkanja je njegova nezmožnost doseči visoko stopnjo izpolnjenosti večjih anevrizem in širokovratnih anevrizem (anevrizme z razmerjem med kupolo in vratom $> 2,0$).⁴ Prva strategija za reševanje tega vprašanja je bilo žičkanje s pomočjo balona, ki ga je predstavil Moret et al.⁵ Pri tej tehniki se balonski kateter postavi čez vrat anevrizme in se napihne med namestitvijo žične zanke ter tako prepreči zaprtje matične žile.⁵

Enako vlogo kot balon ima znotrajžilna opornica, ki jo prav tako lahko uporabimo pri počenih kot tudi nepočenih znotrajlobanjskih anevrizmah. Pri žičkanju in postavitvi znotrajžilne opornice je potrebna antiagregacijska terapija, kar predstavlja dodatno tveganje za bolnika.⁶

V zadnjih letih vse več anevrizem zdravimo s pomočjo preusmerjevalcev pretoka.⁴

Preusmerjevalci pretoka so znotrajžilne opornice s porami, ki prekrivajo žilno steno. Odvisno od velikosti in števila žic ter kotov pletenice dosežejo zaporo anevrizme v treh fazah. V začetku pride do akutnih hemodinamskih sprememb, ko se kri preusmeri od anevrizme. Temu sledi stabilna tvorba tromba, ki se pojavi zaradi agregacije trombocitov znotraj anevrizme. Nazadnje pride do endotelizacije, pri čemer preusmerjevalnik pretoka služi kot ogrodje za ta proces in olajša končno izključitev anevrizme.⁷ Pomanjkljivost preusmerjevalcev pretoka predstavlja tako potreba po dvojni antiagregacijski terapiji za zmanjšanje trombemboličnih zapletov kot tudi relativno nizka učinkovitost pri zdravljenju bifurkacijskih anevrizem s širokim vratom v primerjavi z anevrizmami stranske stene.⁸

V nasprotju s preusmerjevalci pretoka znotrajvrečasta motnja pretoka vključuje takojšnjo spremembo hemodinamike znotraj anevrizme. Te naprave so v celoti nameščene v anevrizmi, nimajo razširitve v matično žilo in pokrivajo steno in vrat anevrizme s kovinsko mrežo visoke gostote, sestavljeno iz nitinolnih žic na dnu s platinastim jedrom v elipsoidni obliki.⁹ Pri zdravljenju z žično mrežico WEB (angl. *Woven Endobridge Device*) ni potrebna nobena antiagregacijska terapija, razen v primeru, da je ob žični mrežici treba postaviti še znotrajžilno opornico. Druga prednost žične mrežice je njegova uporaba za bifurkacijske anevrizme, kjer so prisotne perforirajoče arterije brez ogrožanja oskrbe skozi te žile. Domneva se, da do zapore pride po motnji pretoka znotraj anevrizme zaradi površinske napetosti, ki povzroči hitro zastajanje krvi, kar povzroči trombozo in okluzijo anevrizme.⁹ Kljub temu ostaja nekaj izzivov pri nepravilnih in multilobularnih anevrizmah. Strategija za te anevrizme vključuje zdravljenje primarnega lobusa anevrizme in s tem zaprtje ostalih lobusov.¹⁰ Tako kot žičkanje tudi namestitev žične mrežice zahteva vstop v anevrizmo in zato predstavlja majhno tveganje za razpok anevrizme med posegom. Ob tem pa žična mrežica ni primerna za majhne (< 3 mm) ali velike (> 10 mm) anevrizme.⁴

Za način zdravljenja znotrajlobanjskih anevrizem je nujen multidisciplinarni pristop nevrologov, nevrokirurgov in interventnih nevroradiologov. Za odločitev o načinu zdravljenja se odločamo na podlagi števila, lege, velikosti in oblike anevrizem, starosti in psihološkega statusa bolnika. Pri odločanju si lahko pomagamo s sistemi za oceno tveganja za razpok anevrizme, ki pa imajo določene omejitve.¹¹ Ob tem je treba poudariti še dejstvo, da je delež počenih anevrizem, manjših od 5 mm, približno 50-odstoten.^{12,13}

Ob tem je potrebno zavedanje o možnih zapletih med in po samem posegu. Zapleti so sicer redki, lahko pa privedejo do trajne okvare ali celo smrti. Lahko pride do trombemboličnih zapletov, subarahnoidne krvavitve ali parenhimske krvavitve ter zapletov na vbodnem mestu.¹⁵ Priporočljivo je, da se počene možganske anevrizme oskrbijo znotraj 24 ur, pri čemer se čas oskrbe med nevrointerventnimi centri razlikuje in je odvisen od razpoložljivosti osebja ter urejene klinične poti.¹⁶

Dodatek: Tabela 1 – povzetek znotrajžilnih tehnik za zdravljenje znotrajlobanjskih anevrizem.¹⁴

Table 1 Summary of the current state of endovascular techniques, their evolution, and current limitations

From: The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions

Technique	Indications	Efficacy	Morbidity	Limitations	Evolution
Coiling	Saccular aneurysms Possibly regarded as "first call" treatment of intracranial aneurysms Favorable factors include: Patient-specific: - Older patients (> 70 years) Aneurysm-specific factors: - Endovascularly accessible and with favorable dome/neck ratio and aspect ratios - Posterior circulation - No space occupying hemorrhage	Coiling is a more suitable treatment for unruptured IAs in terms of complications and morbidity, especially in the short term 70% complete occlusion rates 30% recurrence rate 10% retreatment rate - Complete occlusion and recurrent rates are improved with BAC (80% and 15%) - Complete occlusion rate from SAC is 60% only, but it affords lower recurrence rate (10%) - Similar rates for double catheter technique	- Simple coiling has lower risks of morbidity than open surgical clipping (0.2% mortality; 2% technique-related morbidity/complications; 15% thrombosis rates) - BAC has similar rates of complications and morbidity as simple coiling - SAC requires use of antiplatelet therapy and consequently has greater periprocedural rate of hemorrhagic complications (30%), added thrombosis complications (30%), and 2% mortality	Unfavorable factors include: Aneurysm-specific factors: - Size: too small, too large (giant) - Partially thrombosed - Wide-neck aneurysms including bifurcation IAs - Thin and fragile walls of blister IAs - Lack of true neck in dissecting and fusiform IAs Other factors: - SAC requires dual antiplatelet therapy with its inherent hemorrhagic complications - Need for repeated follow-up and coiling due to coil compaction leading to aneurysm recanalization and regrowth - Cost issues	BAC/SAC and double microcatheter technique, to overcome the IA configurations such as: - Giant IAs - Wide neck - Presence of vital vessels branching from the fundus
Flow diverters	Favorable factors Aneurysm-specific factors: - Not amenable to simple coiling or BAC/SAC - Giant IAs, fusiform IAs, and possibly bifurcation IAs - Cavernous and ophthalmic region - Wide neck - Dissecting	85–95% complete occlusion (FD alone) 75–90% complete occlusion (FD + coils) 80% favorable clinical outcome (GOS 4–5/mRS 0–2)	5% thrombosis - Delayed aneurysm rupture is a complication associated with IAs treated with flow-diverting stents (5% for FD alone; 3% if adjunctive with coils) 5% morbidity	Unfavorable factors include: Aneurysm-specific factors: - Posterior circulation IAs due to numerous perforators - Bifurcation IAs - Distal IAs Technical factors: - Significant tortuosity causing suboptimal deployment and technical failure - Long learning curve Other factors: - High costs of PED and SFD - Need for long-term dual antiplatelet therapy	Some evolutionary changes: - To prevent thromboembolic complications—Pipeline Shield Technology, Phenox Hydrophilic Polymer Coating - Distal IAs—Smaller FDs such as SILK Vista Baby, FRED Jr, Phenox p48 - Resheathable—Pipeline Flex, SILK, FRED, Phenox p64 - Reduced porosity—SILK, Surpass Streamline
Intrasaccular flow disruptors	Aneurysm-specific factors: - Not amenable to simple coiling or BAC/SAC - Primarily for wide-necked IAs, bifurcation IAs, and sidewall IAs	80% occlusion rates 10% recurrence rate 10% retreatment rate There is little risk posed to surrounding perforators, and antiplatelet medication is not required after the procedure	1% WEB-related morbidity (unruptured) 0% WEB-related mortality (unruptured) 3% WEB-related morbidity (ruptured) 1% WEB-related mortality (ruptured) 30% rate of WEB-related complications such as device protrusion, sac perforation, and thromboembolism	Unfavorable factors include: Aneurysm-specific factors: Tortuous anatomy, e.g., AComMA aneurysms, as difficult to navigate with the large microcatheters	Common device is the WEB. Another intrasaccular flow disruptor is the Luna AES

AComMA, anterior communicating artery; AES, aneurysm embolization system; BAC, balloon-assisted coiling; CAMEO trial, Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx trial; PED, pipeline embolization device; SAC, stent-assisted coiling; SFD, silk flow diverters; WEB, Woven Endoluminal Bridge

Literatura:

1. Higashida RT. Evolution of a new multidisciplinary subspecialty: interventional neuroradiology/neuroendovascular surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2000) 21:1151–2.
2. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al.. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* (2002) 360:1267–74.
3. Salem MM, Maragos GA, Gomez-Paz S, Ascanio LC, Ngo LH, Ogilvy CS, et al.. Trends of ruptured and unruptured aneurysms treatment in the United States in post-ISAT era: a national inpatient sample analysis. *J Am Heart Assoc.* (2021) 10:e016998.
4. Lauzier DC, Huguenard AL, Srienic AI, Cler SJ, Osbun JW, Chatterjee AR, Vellimana AK, Kansagra AP, Derdeyn CP, Cross DT, Moran CJ. A review of technological innovations leading to modern endovascular brain aneurysm treatment. *Front Neurol.* 2023 Apr 11;14:1156887.
5. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. The “remodelling technique” in the treatment of wide neck intracranial aneurysms. Angiographic results and clinical follow-up in 56 cases. *Interv*
6. Wanke I, Doerfler A, Schoch B, Stolke D, Forsting M. Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a self-expanding stent system: initial clinical experience. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Jun-Jul;24(6):1192–9.
7. Dandapat S, Mendez-Ruiz A, Martínez-Galdámez M, Macho J, Derakhshani S, Torres GF, et al.. Review of current intracranial aneurysm flow diversion technology and clinical use. *J Neurointerv Surg.* (2021) 13:54–62.
8. Briganti F, Leone G, Marseglia M, Mariniello G, Caranci F, Brunetti A, et al..Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: a systematic review.*Neuroradiol J.*(2015)28:365–75.
9. Ding YH, Lewis DA, Kadirvel R, Dai D, Kallmes DF.The Woven EndoBridge: a new aneurysm occlusion device.*AJNR Am J Neuroradiol.*(2011)32:607–11.
10. Goyal N, Hoit D, DiNitto J, Elijovich L, Fiorella D, Pierot L, et al..How to WEB: a practical review of methodology for the use of the Woven EndoBridge.*J Neurointerv Surg.*(2020)12:512–20.
11. Sacher S, Millerand JM, Samaniego A, Clinical Scales in Aneurysm Rupture Prediction. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology.* 2023;0:e00062
- 12.Bender, Matthew T MD; Wendt, Haley BS; Monarch, Thomas BS; Beaty, Narlin MD; Lin, Li-Mei MD; Huang, Judy MD; Coon, Alexander MD; Tamargo, Rafael J MD; Colby, Geoffrey P MD. Small Aneurysms Account for the Majority and Increasing Percentage of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 25-Year, Single Institution Study. *Neurosurgery* 83(4):p 692-699.
- 13.Matthew Webb, Victoria Fischer, Ryan Farrell, Jonathan Towne, Lee Birnbaum, Pavel Rodriguez, Justin Mascitelli,The majority of ruptured aneurysms are small with low rupture risk scores,*Journal of Clinical Neuroscience*,Volume 103,2022,Pages 148-152,ISSN 0967-5868, 14.Lee, K.S., Zhang, J.J.Y., Nguyen, V. et al. The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurg Rev* 45, 1–25 (2022).
15. Orrù E, Roccatagliata L, Cester G, Causin F, Castellan L. Complications of endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Eur J Radiol.* 2013 Oct;82(10):1653–8.
16. Vergouwen MD, Germans MR, Post R, Tjerkstra MA, Coert BA, Rinkel GJ, Peter Vandertop W, Verbaan D. Aneurysm treatment within 6 h versus 6–24 h after rupture in patients with subarachnoid hemorrhage. *Eur Stroke J.* 2023 Sep;8(3):802–807.

Zdravljenje ICH in SAK v EIT

Avtor: Iva Cestar, dr. med., spec. urg. in intenz. med.

Zaposlena: Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino, UKC Maribor

Recenzent: doc. dr. J. Magdič

Uvod

Intracerebralna (ICH) in subarahnoidalna krvavitev (SAK) imata kljub napredku v medicini še vedno visoko smrtnost, pri velikem številu preživelih pa ostaja dolgotrajna prizadetost in nezmožnost normalnega življenja. Za zmanjšanje smrtnosti in izboljšanje prognoze bolnikov je izjemno pomembna čim boljša obravnava bolnikov na vseh nivojih oskrbe; od prvega srečanja s takim bolnikom na terenu in v urgentnih ambulantah do nadaljnjega zdravljenja v enoti za intenzivno zdravljenje ali nevroloških oddelkih ter kasnejša rehabilitacija.

O začetni prepoznavi, primarni stabilizaciji ter diagnostiki in zdravljenju govorijo drugi prispevki, v tem se bomo posvetili predvsem obravnavi bolnika z ICH in SAK v enoti za intenzivno terapijo (EIT).

V EIT so sprejeti najbolj prizadeti, življenjsko ogroženi bolniki, pri katerih je zaradi motnje zavesti (GCS < 8) potrebna intubacija in mehanska ventilacija. Bolniki, ki ne potrebujejo dihalne podpore, so običajno sprejeti na oddelek z možnostjo 24-urnega spremljanja kliničnega stanja in hemodinamskega nadzora (enota za možgansko kap, nevrološka intenzivna nega ...). Po sprejemu v enoto za intenzivno terapijo je zdravljenje ICH in SAK namenjeno predvsem omejevanju oz. preprečevanju širjenja primarne krvavitve in preprečevanju sekundarne možganske okvare. V veliki meri je zdravljenje obeh entitet v EIT podobno, vsaka pa ima določene specifike, na katere moramo biti posebej pozorni. Pri zdravljenju teh bolnikov je ves čas zdravljenja nujno tesno sodelovanje intenzivista z nevrologom, nevrokirurgom in nevroradiologom.

Splošno zdravljenje v EIT

Začetna obravnava po sprejemu v EIT je podobna kot v UC. Zdravljenje se začne z začetno stabilizacijo bolnikov. Večina bolnikov, ki so sprejeti preko UC, je ob sprejemu v EIT že intubiranih in mehansko ventiliranih. Če še niso, najprej poskrbimo za zaščito dihalne poti in mehansko ventilacijo. Po sprejemu bolnike kontinuirano analgozujemo, pri tem si v prvi fazi želimo globljo sedacijo (miren bolnik brez napenjanja (po lestvici RASS od -4 do -5)), skrbimo za ustrezno dihalno podporo, hemodinamski nadzor, preprečujemo in zdravimo sistemske zaplete (okužbe, nadzor nad ledvično in jetrno funkcijo, preprečevanje GVK, nadzor nad temperaturo ...), urejamo elektrolitske motnje, vzdržujemo euvolemijo, nadziramo intrakranialni tlak, bolnike hranimo ... Z vsemi ukrepi skušamo kar se da preprečevati sekundarno možgansko okvaro.

Oskrba dihalne poti in dihanje

Bolnike ventiliramo po načelih protektivne ventilacije z dihalnimi volumni 6–8 ml/kg idealne telesne teže, saturacijo vzdržujemo več kot 94 %, $\text{PaO}_2 > 10,3 \text{ kPa}$. Vrednosti CO_2 naj bodo v območju normokapnije (PCO_2 4,6 do 5,3 kPa), posebej to velja v primeru, ko nimamo naprednega nevromonitoringa. Le izjemoma, ob kliničnih znakih možganske herniacije, lahko kratkotrajno vzdržujemo nižje vrednosti CO_2 .

Hemodinamski nadzor

Za hemodinamski nadzor ter invazivno spremljanje krvnega tlaka vsem bolnikom vstavimo arterijsko linijo. Za aplikacijo potrebne terapije potrebujejo centralni venski kateter (CVK). Za omogočanje čim boljšega venskega odtoka krvi na vratu se pri vstavitvi CVK odločamo raje za vstavev v femoralno ali subklavijsko veno. Tako pri bolnikih s SAK kot ICH se je treba izogibati prevelikim nihanjem krvnega tlaka ter hipotenziji. V primeru nezadostnih vrednosti krvnega tlaka v terapijo dodamo vazopresorje. Velika večina bolnikov v EIT po začetnem nižanju krvnega tlaka in v nadaljevanju zdravljenja, vsaj v začetni fazi, potrebuje vazoaktivno podporo z noradrenalinom. Če le-ta ne zadostuje, v drugi fazi dodamo vazopresin,

in če še to ne zadostuje, tudi angiotenzin II. V primeru oslabiljene funkcije srca po potrebi dodamo inotrope. Pri bolnikih skušamo vzdrževati euvolemijo.

Hranjenje in nadzor krvnega sladkorja

Bolnike s SAK in ICH začnemo čim prej hraniti enteralno. Pri tem veljajo enaka načela kot za hranjenje drugih kritično bolnih. Poln kalorični vnos naj bi dosegli nekje v 3 do 5 dneh po sprejemu. Pri tem moramo redno meriti in po potrebi urejati vrednosti krvnega sladkorja. Tako hipo- kot hiperglikemija sta povezani s slabšim izhodom zdravljenja, vzdrževati skušamo vrednosti krvnega sladkorja med 8 do 10 mmol/L, tako pri SAK kot pri ICH.

Telesna temperatura

Povišana telesna temperatura je pogost zaplet tako po ICH kot po SAK in je lahko posledica okužbe ali neinfekcijskega vzroka ob centralnem dogajanju. Povezana je s slabšim izhodom zdravljenja, zato jo je treba preprečevati. Pogostejša je pri bolnikih z intraventrikularno krvavitvijo. V primeru povišane centralne telesne temperature (merjeno v požiralniku ali sečnem mehurju) nad 37,5 °C se priporoča nižanje temperature. Antipiretiki pri nižanju temperature pogosto niso učinkoviti, uporabimo lahko površinsko hlajenje s hladilnimi oblogami ali bolj invazivne oblike, npr. preko ezofagealne sonde. Pri bolj invazivnih oblikah hlajenja je pogost pojav drgetanja, na katerega je potrebno biti pozoren in ga preprečevati.

Preprečevanje GVT

V prvi fazi zdravljenja, v prvih 24 do 48 urah po sprejemu oziroma do oskrbe anevrizme pri SAK, se za preprečevanje GVT uporablja intermitentna pnevmatična kompresija spodnjih okončin. Pri ICH se uvedba nizkomolekularnih heparinov (NMH) priporoča zgodaj, nekje v 24 do 48 urah po krvavitvi, ko glede na CT slikanje ni videti poslabšanja stanja (povečanja hematoma, odsotnost znakov za aktivno krvavitev v hematoma ter odsotnosti koagulopatije). Priporočila o uvedbi NMH ob SAK niso tako jasno zastavljena, uvedba NMH je smiselna po dokončni oskrbi anevrizme.

Kljub uporabi profilaktičnih odmerkov NMH in intermitentni pnevmatični kompresiji se pri bolnikih lahko razvija GVT in pljučna embolija. Zaradi možnosti ponovne krvavitve je terapevtski odmerek NMH velikokrat kontraindiciran. Ob kontraindikacijah za terapevtski odmerek NMH in ugotovljenem GVT se priporoča vstavev filtra v spodnjo votlo veno.

Zdravljenje anemije

Bolniki v EIT imajo pogosto anemijo, večje izgube krvi so posledica operativnih posegov, manjše nastanejo ob pogostih, vsakodnevnih odvzemih krvi za laboratorijske preiskave. Smernice intenzivne terapije glede ciljnega hemoglobina se ne morejo preprosto prenesti na bolnike s SAK in ICH, žal se trenutno nobene smernice ne opredeljujejo glede ciljne vrednosti hemoglobina.

Zdravljenje spontane intracerebralne krvavitve (ICH) v EIT

Zdravljenje v EIT potrebujejo bolniki z obsežnimi ICH, intraventrikularno krvavitvijo, hidrocefalusom ali infratentorialnimi krvavitvami, z motnjami zavesti, ki potrebujejo naprednejši nadzor in kompleksnejšo obravnavo; vstavev zunanje ventrikularne drenaže, nadzor intrakranialnega tlaka (ICP), mehansko ventilacijo, multimodalni nevromonitoring. Če je možno, se taki bolniki sprejmejo v specializirane enote za nevrološko intenzivno terapijo, če le-ta ni na voljo, pa v splošno EIT.

Omejevanje povečevanja hematoma

V prvi vrsti moramo pri ugotovljeni ICH čim hitreje omejiti povečevanje hematoma. Med ukrepi za omejevanje rasti hematoma sta pomembna predvsem ureditev morebitne koagulopatije ter nadzor krvnega tlaka. Praviloma bolniki z ICH prejmejo potrebno začetno terapijo tako za tlak kot za koagulopatijo že med primarno obravnavo v UC, če pa je ne, moramo za to poskrbeti čim prej po sprejemu v EIT.

Ureditev koagulopatije

Bolniki z ICH ob antikoagulantnem zdravljenju imajo visoko obolevnost in smrtnost. Ob AKT je potrebna čimprejšnja ureditev koagulopatije. O ureditvi koagulopatije ob antitrombotičnem zdravljenju je več napisano v drugem prispevku, bistven povzetek ukrepov je podan v tabeli 1.

Patologija / uporaba zdravil	Zdravljenje
Varfarin (cilj INR < 1,3)	INR 1,3 - 1,9 → PCC 10-20 IE/kg INR > 2 → PCC 25-50 IE/kg Vitamin K 10 mg i.v. V primeru, da PCC ni na voljo, SZP 10-15 ml/kg
Nefrakcioniran heparin	Protamin sulfat 1 mg/100 enot heparina v zadnjih 2–3 urah (max. 50 mg); če je aPTČ še podaljšan, ponoviti 0,5 mg/100 IE
Nizkomolekularni heparin	Protamin sulfat 1 mg/100 antiXa enot NMH (daltaparin, nadroparin), 1 mg/1mg enoksaparina (max. 50 mg); * delna učinkovitost terapije
Inhibitorji faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban)	Antidot andeksanet alfa; PCC 50 IE / kg (max. 3000 IE i.v.); če < 2 uri od zaužitja zdravila, dodati aktivno oglje
Dabigatran	Antidot idarucizumab 5 g (2 x 2,5 g bolus); če idarucizumab ni na voljo, PCC 50 IE / kg (max. 3000 IE) razmislek o nadomestnem ledvičnem zdravljenju če < 2 uri od zaužitja zdravila, dodati aktivno oglje
Antiagregacijska terapija	Razmisliti o transfuziji trombocitov pred urgentnimi kirurškimi posegi; Preventivno nadomeščanje T odsvetovano Razmisliti o dezmopresinu 0,4 ug/kg i.v.
Trombocitopenija	Nadomeščanje ob trombocitih pod 50x10 ⁹ /L ali pred predvidenimi kirurškimi posegi

Tabela 1: Ukrepi ob antikoagulantnem in antiagregacijskem zdravljenju ter trombocitopeniji; PCC – koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC), SZP – sveže zmrznjena plazma; NMH – nizkomolekularni heparin;

Nadzor krvnega tlaka

Bolniki s spontano ICH so pogosto hipertenzivni, kar je lahko posledica neurejene arterijske hipertenzije ali pa same krvavitve in z njo povezane bolečine, stresnega odgovora ter povišanega ICP. Povišan tlak povečuje tveganje za naraščanje hematoma. Preveliko nižanje RR, na drugi strani, povečuje tveganje za okolno ishemijo. Za vrednosti sistRR med 150 do 220 mmHg naj bi bilo varno nižanje tlaka do 140 mmHg. Za bolnike z začetnimi vrednostmi sistRR nad 220 mmHg so ciljne vrednosti manj jasne, v praksi jih zdravimo podobno kot skupno z RR 150–220 mmHg. Svetuje se uporaba intravenskih antihipertenzivov s hitrim začetkom delovanja in kratkotrajnim delovanjem. Izogibati se moramo uporabi nitratov zaradi potencialne vazodilatacije možganskih žil in s tem povišanja znotrajlobanjskega tlaka (ICP). Pri urejanju krvnega tlaka se moramo izogibati prevelikim nihanjem tlaka in hipotenziji.

Preprečevanje sekundarne možganske okvare v EIT

Ob že zgoraj omenjenih ukrepih za preprečevanje sekundarne možganske okvare, kamor sodijo ustrezna oksigenacija, hemodinamska podpora, normalne vrednosti krvnega sladkorja, normotermija in zdravljenje sistemskih zapletov, je treba omeniti še odločitev za morebitno kirurško zdravljenje in ukrepe za

preprečevanje oz. zmanjševanje možganskega edema. Pri odločitvah o kirurškem zdravljenju je nujno dobro sodelovanje z nevrokirurgom.

Kirurški posegi

Evakuacija hematoma

Jasnih smernic glede kirurške oskrbe supratentorialnih hematomov ni. Smiselna je evakuacija velikih, povrhnjih lobarnih krvavitev (volumen > 30 ml), ki se klinično slabšajo in imajo znake povišanega ICP. Če je možno, se za evakuacijo srednje velikih in velikih supratentorialnih krvavitev (volumen > 20–30 ml) svetujejo minimalno invazivni posegi (endoskopska ali stereotaktična aspiracija z ali brez uporabe trombolitika).

Pri infratentorialnih krvavitvah so smernice bolj jasno zastavljene. Čimprejšnja evakuacija hematoma je potrebna pri bolnikih s cerebelarno krvavitvijo, ki se nevrološko slabšajo, imajo znake akutnega obstruktivskega hidrocefalusa, kompresije možganskega debla ali volumen cerebelarne ICH > 15 ml.

Vstavev ZVD in ICP

Intraventrikularne krvavitve (IVH) se pojavijo pri okoli 30-50% bolnikov s spontano intracerebralno krvavitvijo in so povezane s slabšim izhodom zdravljenja in večjo smrtnostjo. Pri bolnikih z ICH in veliko IVH z obstruktivskim hemato/hidrocefalusom ter slabšanjem kliničnega stanja (poglabljanje motnje zavesti, GCS < 8) je smiselna vstavitev ZVD z namenom zmanjšanja hidrocefalusa in posledično znižanja ICP.

Pogosto se v zgodnji fazi začne ZVD mašiti zaradi strdkov, zato se ob odsotnosti kontraindikacij (aktivna krvavitev, neoskrbljena anevrizma, AV malformacija) lahko uporabi intraventrikularna tromboliza z majhnimi odmerki rekombinantnega tkivnega plazminogen aktivatorja.

Pri bolnikih v EIT je ob vstavitvi ZVD smiselno razmisliti o sočasni vstavitvi elektrode ICP. Monitoriranje ICP se svetuje pri bolnikih z GCS < 8, ki povzročajo učinek mase s kliničnimi znaki možganske herniacije in pri tistih z intraventrikularno krvavitvijo ali hidrocefalusom.

Dekompresijska kraniektomija

Pri komatoznih bolnikih z obsežnimi supratentorijskimi ICH s pomikom preko mediane linije in povišanim ICP, ki ga z drugimi ukrepi ni možno znižati, je potreben razmislek o dekompresijski kraniektomiji. Slednja dokazano sicer zmanjša smrtnost bolnikov, poveča pa se število bolnikov s hudo, trajno, nevrološko okvaro.

Zdravljenje možganskega edema

Redna, preventivna uporaba hiperosmolarne terapije (manitol, 20-% NaCl) ob odsotnosti monitoringa ICP se odsvetuje. Za zniževanje povišanega ICP, kot posledice edema, naj bi bil hipertonični NaCl bolj učinkovit od manitola, dodatna prednost pred manitolom je, da je primeren tudi za hemodinamsko nestabilne bolnike.

Posebnosti zdravljenja subarahnoidne krvavitve v EIT

Bolnika s hudo obliko SAK življenjsko ogroža že primarna okvara možganov, stanje pa se lahko poslabša zaradi različnih vzrokov, ki so navedeni v nadaljevanju. Zdravljenje v EIT potrebujejo najhuje prizadeti bolniki; gre za bolnike s hudo obliko SAK po lestvici Hunt in Hess ali WFNS stopnje 4 in 5. Le-ti so življenjsko ogroženi zaradi motnje zavesti bodisi zaradi primarne krvavitve bodisi zaradi zgodnjih in poznih zapletov po SAK.

Najpogostejši zapleti SAK, na katere moramo biti v EIT posebej pozorni, so poleg zgodnje ponovne krvavitve še akutni obstruktivni hidrocefalus, do katerega pogosto pride ob masivni krvavitvi v ventrikularni sistem, možganski edem in povišan intrakranialni pritisk, hemodinamska nestabilnost ob sistemskih zapletih po SAK (motnje srčnega ritma, stresna kardiomiopatija, nevrogeni pljučni edem, ARDS ...) in pozni zapleti ob razvoju zapoznele možganske ishemije.

Preprečevanje ponovne krvavitve

Razpok anevrizme možganske arterije je daleč najpogostejši vzrok za SAK (več kot 80 %). Za zmanjševanja tveganja za ponovno krvavitev po SAK se svetuje čimprejšnja, popolna, kirurška ali endovaskularna oskrba anevrizme. Po zadnjih smernicah o zdravljenju anevrizmatske SAH, ki jih je letos izdala AHA/ASA, naj bi bila anevrizma, če je le možno, popolnoma oskrbljena v prvih 24 urah. Večina anevrizem je pri nas oskrbljena endovaskularno z žičkanjem (angl. *coil*), po potrebi dodatno še z vstavitvijo žilnih opornic ali preusmerjevalnikom pretoka. Če endovaskularna oskrba ni možna, se opravi kirurški poseg s postavitvijo kirurških sponk (klip) na vrat anevrizme. Pri odločitvah o času in načinu zdravljenja je nujno sodelovanje z nevroradiologom in nevrokirurgom ter nevrologom. Pri nas je večina anevrizem oskrbljena v prvih 24 urah, običajno že pred sprejemom v EIT. Če ima bolnik ob SAK tudi obsežno intraparenhimsko krvavitev, je treba razmisliti o evakuaciji hematoma.

Pri bolnikih s SAK, ki prejemajo antikoagulantno ali antiagregacijsko terapijo, je treba čim prej urediti koagulopatijo – veljajo enaka načela zdravljenja kot pri ICH (tabela 1).

Zadnje smernice ne podajajo jasnih navodil glede ciljne vrednosti krvnega tlaka pred oskrbo anevrizme. Predvsem se je treba izogibati prevelikim nihanjem krvnega tlaka in prehitremu nižanju tlaka ter hipotenziji (MAP < 65 mmHg), saj lahko le-to poslabša možgansko perfuzijo in poveča tveganje za ishemijo, posebej pri bolnikih s povišanim ICP. Nižanje tlaka se svetuje pri hudi hipertenziji (RRsist. > 180–220 mmHg). V akutni fazi pred oskrbo anevrizme je verjetno smiselno vzdrževanje sistRR < 160 mmHg oz. srednji tlak (MAP) < 110 mmHg. Svetuje se uporaba kratkodelujočih antihipertenzivov.

Zdravljenje hidrocefalusa zaradi SAK

Bolniki s SAK imajo visoko tveganje za razvoj akutnega hidrocefalusa. Pogosto se hidrocefalus razvije v akutni fazi bolezni in je posledica akutno motene resorpcije likvorja. Če ima bolnik ob tem motnjo zavesti ali če so prisotni znaki povišanega intrakranialnega tlaka (ICP), je potrebna vstavev zunanje ventrikularne drenaže (ZVD) za redno dreniranje likvorja. Z vstavitvijo ZVD smo običajno uspešni pri zniževanju ICP.

Vazospazem in zapoznela možganska ishemija

(angl. *Delayed Cerebral Ischemia – DCI*)

Zapoznela možganska ishemija je posledica različnih patofizioloških mehanizmov, ki še niso popolnoma pojasnjeni. V patogenezi DCI se prepletajo motena avtoregulacija, mikrotromboze, razširjena kortikalna depolarizacija in motnje v mikrocirkulaciji. Pomemben dejavnik tveganja za nastanek DCI je vazospazem možganskih arterij. Le-ta lahko povzroči hudo zožitev možganskih arterij s posledično hipoperfuzijo in ishemijo. Vazospazem se navadno pojavi med 4. in 14. dnevom po SAK in traja do 3 tedne, včasih tudi dlje. Hud vazospazem s posledično ishemijo se pojavi pri okoli 30 % bolnikov s SAK.

Pri sediranih in umetno ventiliranih bolnikih v EIT je klinična nevrološka ocena za odkrivanje vazospazmov in zapoznele ishemije praktično nemogoča. Za diagnostiko uporabljamo različne tehnike nevrološkega monitoringa. Med preiskavami je na prvem mestu redno spremljanje s transkranijskim Doplerjem (TCD). Ob sumu na vazospazem se svetuje slikovna diagnostika s CT, CTA možganskih arterij in CT perfuzija. Nekateri centri za detekcijo vazospazmov uporabljajo tudi kontinuiran EEG monitoring in invazivni nevromonitoring z merjenjem možganske tkivne oksigenacije in mikrodializo.

Zapozneno možgansko ishemijo poskušamo preprečiti s preventivnimi ukrepi, med katerimi je na prvem mestu terapija z inhibitorjem kalcijevih kanalčkov – nimodipinom, ki ga bolniki s SAK prejemajo od prvega dne naprej, skupno 21 dni (60 mg/4h enteralno). Nimodipin naj bi zmanjševal pojavnost zapoznele možganske ishemije ter izboljšal funkcionalni izhod zdravljenja SAK. Med ukrepe pred zapozneno možgansko ishemijo ob dokazanem vazospazmu spada tudi vzdrževanje višjih vrednosti krvnega tlaka in vzdrževanje euvolemije.

Če se vazospazem razvije kljub vsem ukrepom, imamo na voljo nekaj ukrepov, s katerimi ga poskušamo omiliti in preprečiti nepopravljivo okvaro možganovine. Ob hudem vazospazmu uporabimo intraarterijsko in intravensko aplikacijo vazodilatatorjev (fosfodiesterazni inhibitor milrinon). Milrinon ima vazodilatatorni učinek na možganske arterije. Ob hudem vazospazmu z moteno perfuzijo opravimo DSA in milrinon apliciramo v polurni infuziji intraarterijsko v prizadeto povirje. Temu sledi intravenska infuzija z začetnim odmerkom 0,5 mcg/kg/min, ki ga po protokolu postopno povečujemo do 1,5 mcg/kg/min, če

hemodinamsko stanje to dopušča. Omejitev pri odmerjanju predstavljata tahikardija nad 100/minuto in padec krvnega tlaka za več kot 20 %. Ob neuspehu omenjenega zdravljenja se lahko uporabijo še blokade stelatnega ganglija na vratu.

Ostali ukrepi pri SAK in ICH

Spremljanje ICP in ukrepi za zniževanje povišanega intrakranialnega tlaka

Glede na to, da so bolniki, ki so sprejeti v EIT, komatozni ter zaradi hude možganske okvare potrebujejo kontinuirano analgesedacijo, je spremljanje njihovega stanja z rednimi ocenami nevrološkega statusa nemogoče. Za vodenje takšnih bolnikov je velikokrat potreben napredni nevromonitoring. Pogosto nevrokirurg vstavi elektrodo za merjenje intrakranialnega tlaka že med akutno obravnavo v UC, pred sprejemom v EIT. Če je ne, se to naredi po sprejemu bolnika v EIT. Vedno pogosteje se uporabljajo kombinirane elektrode, ki poleg merjenja ICP omogočajo še spremljanje centralne temperature v možganih in možganske tkivne oksigenacije, kar omogoča boljše vodenje bolnika.

Zvišan ICP je pogost pojav, posebej pri bolnikih z obsežno SAK in je lahko posledica možganskega edema, parenhimskega hematoma, hidrocefalusa, ponovnega razpoka anevrizme, zapoznele možganske ishemije, ventrikularne krvavitve ali sistemskih zapletov. Pojavlja se tudi pri obsežnih ICH. Zdravljenje povišanega intrakranialnega tlaka (ICP) in možganskega edema pri SAK in ICH je povzeto po ukrepih pri bolnikih s hudo poškodbo glave, kjer je o tem največ znanega.

Ciljni ICP je pod 20 mmHg, ob tem si želimo vrednosti perfuzijskega tlaka skozi možgane (CPP) med 50 do 70 mmHg, če imamo elektrodo za spremljanje tkivne možganske oksigenacije, morajo biti vrednosti $P_{btO_2} > 20$ mmHg in centralna temperatura v območju normotermije.

Če ICP poraste na več kot 20 mmHg, ga moramo čim prej znižati. Pri tem uporabljamo stopenjske ukrepe za zniževanje. Začetni ukrepi so dvig vzglavja na 30–45°, izogibanje zažetju vratnih ven – glava naj bo čim bolj v srednji legi, poglobitev analgesedacije, vzdrževanje normokapnije (pCO_2 4,6–5,3 kPa). Če začetni ukrepi ne zadostujejo, se svetuje hiperosmolarna terapija z manitolom ali hipertonično fiziološko raztopino (20-% NaCl), razmišljati moramo o kirurških ukrepih, kot je vstavitve ZVD ob hidrocefalusu in evakuacija hematoma pri ICH. Prehodno lahko bolnika za kratek čas blago hiperventiliramo do pCO_2 4,0–4,6, ukrep naj bi se uporabil samo kot premostitev, npr. do dekompresijske kraniektomije. Če nam kljub vsem ukrepom ne uspe znižati ICP, preostanejo skrajni ukrepi, kamor sodijo dekompresijska kraniektomija in barbituratna koma ter inducirana hipotermija.

Zdravljenje sistemskih zapletov SAK in ICH

Pogosto se zdravljenje bolnikov z ICH in SAK zaplete z okužbami in sepsa, najpogostejše so pljučnice in okužbe sečil ob trajnem urinskem katetru. Prve tri dni po sprejemu gre za pljučnico domačega okolja, običajno je posledica aspiracije. V kasnejšem poteku zdravljenja so pogoste bolnišnične pljučnice, povezane z mehansko ventilacijo. Pri nepojasnenem izvoru okužbe moramo ob vstavljeni ZVD razmišljati tudi o ventrikulitisu, kot o možnem izvoru okužbe. Antibiotično zdravljenje se ne razlikuje od zdravljenja okužb pri drugih bolnikih v EIT.

Posebej ob SAK so pogosti še drugi sistemski zapleti. Do njih pride zaradi aktivacije simpatičnega živčnega sistema in sproščanja velike količine kateholaminov v žilni sistem. Med sistemske zaplete pri SAK spadajo nevrogeni pljučni edem, ARDS, motnje srčnega ritma, stresna kardiomiopatija, difuzna hipokinezija, sistemski vnetni odgovor ... Nastale sistemske zaplete moramo pravočasno prepoznati in ustrezno simptomatsko zdraviti. Ob težavah z ventilacijo ob hudi hipoksični dihalni odpovedi in ARDS pride v poštev tudi zdravljenje z odpiralnimi manevri, pronacijo in višjim PEEP, ob tem je treba ves čas pozorno spremljati vrednosti ICP in CPP.

Preprečevanje in zdravljenje hiponatriemije

Pri bolnikih z možganskimi okvarami so pogoste motnje v ravnovesju natrija. Hipernatriemija je največkrat posledica velikega vnosa Na ob zdravljenju s hipertoničnimi raztopinami in diuretično terapijo. Hiter porast natrija ob zabeleženih obilnih urnih diurezah je lahko posledica diabetesa insipidusa, ki ga zdravimo z aplikacijo dezmopresina.

Pogosta motnja je tudi hiponatriemija ($\text{Na} < 135 \text{ mmol/l}$), ki je lahko posledica dveh različnih mehanizmov. Lahko gre za izgube soli ob možganskem dogodku (angl. *Cerebral Salt Wasting Syndrome* – CSWS) ali sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Oba sindroma sta si podobna in ju je pri kritično bolnem bolniku težko ločiti, lahko se tudi prepletata. Hiponatriemijo pri kritično bolnem praviloma korigiramo z dodatkom soli (enteralno ali intravensko). Za zmanjšano izločanje natrija v urin, ki vodi v poliurijo in povzroča hipovolemijo, lahko poskusimo z aplikacijo mineralokortikoidov, v prvi vrsti fludrokortizona, ki naj bi zmanjšal izločanje natrija v urin.

Zdravljenje epileptičnih napadov

Tako pri bolniku z ICH kot SAK so epileptični napadi možen zaplet zdravljenja, na katerega moramo pomisliti. Tako za SAK kot za ICH se ne priporoča preventivno zdravljenje z antiepileptiki. Apliciramo jih bolnikom s klinično sliko krčev ali z zabeleženimi epileptičnimi napadi na EEG. Zaradi možnosti nekonvulzivnega epileptičnega statusa se pri sediranih bolnikih in tistih z vztrajajočo zoženo zavestjo po ICH in SAK ali pri nevrološkem poslabšanju, ki ga ne moremo drugače pojasniti, svetuje uporaba kontinuiranega EEG. V zadnjih letih se kot zdravilo prvega izbora uporablja levetiracetam; izbira je sicer odvisna od lastnosti posameznega pacienta. Glede na zadnje smernice za SAH se odsvetuje uporaba fenitoina, saj naj bi vplival na slabšo prognozo bolnikov.

Bolnik s hudo možgansko krvavitvijo brez možnosti za zdravljenje

Nemalokrat se zgodi, da se po začetni oskrbi in slikovni diagnostiki izkaže, da so posledice možganske krvavitve tako hude, da nadaljnje aktivno zdravljenje ni smiselno, saj ne bi vplivalo na izboljšanje možnosti za preživetje bolnika. Pri takšnih bolnikih se pričakuje, da bo v relativno kratkem času prišlo do možganske smrti (v roku nekaj ur ali dni). Če je tak bolnik intubiran, ga praviloma zaradi potrebe po nadaljnji mehanski ventilaciji sprejmemo v EIT, čeprav jasnega systemskega dogovora, kam tak pacient sodi, ni. V UKC Maribor se praviloma vse intubirane bolnike s hudo možgansko okvaro, sprejme v EIT, kjer se odločamo glede nadaljnjih ukrepov.

Običajno pri bolniku, ki nima jasnih medicinskih kontraindikacij za morebitno darovanje organov po možganski smrti, nadaljujemo z mehansko ventilacijo, po potrebi tudi s kontinuirano analgozadacijo in vazoaktivno podporo ter vsakodnevno ocenjujemo klinično stanje. Če se razvije klinična slika možganske smrti (odsotnost refleksov možganskega debla – razširjene, nereaktivne zenice, odsotnost kornealnih refleksov, neodzivnost na aspiracijo dihal, apnoična koma ...) se opravijo klinični testi za ugotavljanje možganske smrti, ki jih potrdimo z eno izmed instrumentalnih preiskav (perfuzijska scintigrafija, EEG). Po potrditvi možganske smrti se o tem obvesti transplantacijski koordinator, ki pred tem ne sme biti vključen v obravnavo bolnika. Koordinator opravi razgovor s svojci, v primeru privolitve za darovanje se opravijo nadaljnji diagnostični postopki za odvzem organov in tkiv, darovalec pa se vzdržuje do samega odvzema.

V čedalje več državah po svetu se v zadnjih letih uveljavlja sistem ICOD (angl. *Intensive Care admission for Organ Donation*). Gre za uvedbo oz. nadaljevanje intenzivnega zdravljenja pri bolnikih z infaustno možgansko okvaro (sprejem v EIT, respiratorna in hemodinamska podpora) z namenom darovanja organov po možganski smrti. Namenjeno je bolnikom, kjer so možnosti zdravljenja izčrpane oz. nesmiselne, saj ne bi pripomogle k izboljšanju stanja. Cilj ICOD je, da bi tudi možnost darovanja organov po možganski smrti postala del odločitev o zdravljenju ob koncu življenja. Preden se odloči o sprejemu bolnika v enoto za intenzivno medicino zgolj z namenom morebitnega darovanja organov po možganski smrti, mora biti podana jasna odločitev multidisciplinarnega tima (nevrolog, nevrokirurg, intenzivist ...) o nesmiselnosti aktivnega zdravljenja. Pri teh odločitvah ne sme sodelovati transplantacijski koordinator. Pričakovani čas do možganske smrti mora biti kratek (do 72 ur), bolnik ne sme imeti jasnih medicinskih kontraindikacij. Za delovanje takšnega programa je pomembno tesno sodelovanje med transplantacijskimi koordinatorji ter osebjem v UC in na EIT. Preden se izvajajo kakršnikoli pogovori glede možnosti za ICOD, morajo biti svojci seznanjeni z odločitvijo o odstopu od aktivnega zdravljenja bolnika. V primeru ICOD naj bi transplantacijski koordinator prvi pogovor s svojci izvedel že pred sprejemom v EIT in v primeru privolitve za sprejem z namenom morebitnega darovanja organov sledijo nadaljnji postopki (intubacija, če še ni, mehanska ventilacija, hemodinamska podpora). Po sprejemu takšnega bolnika v EIT možganska smrt v večini primerov nastopi hitro, v povprečju v prvih 48 do 72 urah po sprejemu. Če v tem času do možganske smrti ne pride, se preide na popolnoma paliativno podporno terapijo.

Opisan postopek za ICOD se trenutno v Sloveniji v celoti še ne izvaja, problem je trenutna zakonodaja, ki jo je treba urediti pred zagonom sistema.

Literatura:

1. de Oliveira Manoel, A.L., Goffi, A., Zampieri, F.G. et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. Crit Care 20, 272 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1432-0>
2. Okazaki, T., Kuroda, Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. J intensive care 6, 28 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0297-5>
3. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Hsiang-Yi Chou S, Cruz-Flores S, Dangayach NS et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2023 Jul 1;54(7):E314-E370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436
4. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2022;53(7):e282-e361. doi:10.1161/STR.0000000000000407
5. Maher M, SCHweizer TA, Macdonald RL. Treatment of spontaneous subarachnoid hemorrhage Guidelines and gaps. Stroke. 2020; 51: 1326–32.
6. Marcolini E, Hine J. Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. West J Emerg Med. 2019; 20: 203–11.
7. Kim SM, Woo HG, Kim YJ, Kim BJ. Blood pressure management in stroke patients. J Neurocrit Care. 2020; 13(2): 69–79.
8. European Committee on Organ Transplantation. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 8th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM) 2022

Bolnik z intrakranialno krvavitvijo na antikoagulantnih zdravilih

Avtor: Alenka Turk, dr. med., asist. Jožef Magdič, dr. med.

Zaposlen: Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Recenzent: asist. Jožef Magdič, dr. med.

Epidemiologija

Čeprav spontana znotrajmožganska krvavitev (ZMK) predstavlja le 10–20 % vseh možganskih kapi, je druga najpogostejša oblika možganske kapi, ki je povezana z večjim globalnim bremenom (umrljivost in dnevi invalidnosti) kakor ishemična možganska kap (1–4). Podatki iz metaanalize kažejo, da je povprečna incidenca spontanih ZMK 24,6/100.000 in narašča s starostjo (5). Čeprav sta se incidenca in umrljivost bolnikov s spontano ZMK pri mlajših od 75 let zmanjšala, najverjetneje na račun boljše urejenosti krvnega tlaka in boljšega načina zdravljenja, pa je število vseh ZMK za vse starosti ostalo enako, kar lahko pripišemo krvavitvam zaradi cerebralne amiloidne angiopatije (CAA), zlasti pri starejših od 75 let, in krvavitvam zaradi jemanja antikoagulantnih zdravil (AKZ) (2,3,6). Povečana uporaba AKZ – zlasti na račun povečane uporabe novih peroralnih antikoagulantov (NOAK) zaradi širjenja indikacij in demografske spremembe s staranjem prebivalstva – bo najverjetneje povzročila nadaljnje povečanje incidence ZMK, povezanih z AKZ, kljub relativnemu zmanjšanju tveganja za ZMK na NOAK.

ZMK pri bolnikih na AKZ so od vseh intrakranialnih krvavitev najpogostejše (okoli 70 %) in predstavljajo 10–24 % vseh ZMK (7). Letno tveganje za intrakranialno krvavitev pri bolnikih, ki prejemajo antagonist vitamina K (VKA) je 0,3–3 %, to je 8 do 10-krat višje tveganje kot pri bolnikih brez AKZ. ZMK pri bolnikih z VKA so povezane s približno 10 ml večjim povprečnim volumnom krvavitve, s skoraj dvakrat večjim tveganjem za hospitalno in trimesečno umrljivost ter s skoraj trikrat večjim tveganjem za širjenje krvavitve v primerjavi z bolniki brez AKZ (8). Še vedno je korist AKZ večja, saj je povprečno letno tveganje za ishemično možgansko kap pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (AF), ki se ne zdravijo z AKZ, 6–18 % (7,9). V primerjavi z VKA, NOAK boljše ali vsaj enako preprečujejo tveganja za kardioembolično možgansko kap ali sistemsko embolijo in hkrati predstavljajo manjše tveganje za intrakranialno krvavitev (10). V študijah 3. faze je bila letna stopnja intrakranialnih krvavitev pri bolnikih na NOAK od 0,23–0,5 % v primerjavi z 0,7–0,85 % pri bolnikih na VKA (11). Tveganje za ZMK na AKZ se med posamezniki razlikuje in ni odvisno le od vrste AKZ, temveč tudi od višine ocene po sistemih HAS-BLED in HEMORR₂HAGES, prisotnosti mikrokrvavitev in cerebralne površinske sideroze (12).

Stopnja umrljivosti bolnikov z ZMK je po enem mesecu približno 40 % in po enem letu 54 %. Le 12–39 % bolnikov doseže dolgoročno funkcionalno neodvisnost (5).

Ukrepi pri ZMK na AKZ

Pri bolniku z ZMK na AKZ je pomembno, da poznamo vrsto AKZ, ki ga bolnik prejema (VKA vs. NOAK), odmerek (standardni ali nižji) in kdaj je vzel zadnji odmerek, saj čas in odmerek zadnjega zaužitega odmerka lahko vplivata na to, ali je potrebna razveljavitev učinka zdravila in na količino potrebnega zdravila za razveljavitev, zlasti pri uporabi andeksaneta alfa. Ledvična insuficienca lahko pomembno vpliva na podaljšani učinek AKZ (13).

Naslednji korak je določanje antikoagulacijskega učinka zdravil s testi koagulacije. Pri vseh bolnikih določimo protrombinski čas (PČ), INR, aktiviran parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), kompletno krvno sliko s številom trombocitov in teste ledvične funkcije. Pri bolnikih na dabigatranu določimo trombinski čas (TČ), razredčitveni trombinski čas (dTČ – Hemoclot) ali ekarinski čas strjevanja (ECT). Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce faktorja Xa, določimo aktivnost proti faktorju Xa (anti-Xa) za specifično zdravilo (rivaroksaban, apiksaban, NMH). Bolniki, ki prejemajo VKA, imajo podaljšan PČ in INR. INR $\geq 1,4$ pomeni, da bolnik jemlje VKA. Podaljšan je tudi aPTČ. Visoke koncentracije dabigatrana v plazmi lahko podaljšajo aPTČ. Podaljšan aPTČ kaže na učinek zdravila, vendar normalne vrednosti aPTČ ne izključujejo učinka dabigatrana. TČ, dTČ in ECT so bolj občutljivi na antikoagulantne učinke dabigatrana kot aPTČ, zato naj

ne bi uporabili antidota, če so le-ti normalni (tabela 1). Neposredni zaviralci faktorja Xa (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban) pokažejo aktivnost proti faktorju Xa, kalibrirano glede na specifično sredstvo. PČ in aPTČ sta povedna, če sta podaljšana, vendar se ne štejeta med zanesljive pokazatelje antikoagulantnega učinka. Aktivnost proti faktorju Xa, ki kaže na nivo zdravila >30 ng/ml, je dokaz antikoagulacije. Standardni heparin podaljša aPTČ in deluje proti faktorju Xa ter ima razpolovno dobo približno eno uro po intravenski infuziji. Normalen aPTČ pomeni, da je antikoagulantni učinek standardnega heparina izzvenel. Učinki AKZ na teste koagulacije so povzeti v tabeli 1 (13).

Medication	PT / INR	aPTT	Anti-Xa Activity	Activated Clotting Time	Thrombin Time	Ecarin Clotting Time
Warfarin	+*	+/-	-	+	-	No sig. data
UFH	-	+*	+	+ *	+	-
LMWH	-	+/-	+*	+/-	+	No sig. data
Fondaparinux	-	+/-	+*	-	-	No sig. data
Rivaroxaban	+	+/-	+	+/-	-	-
Apixaban, Edoxaban	+/-	+/-	+	No sig. data	-	-
Argatroban	+	+*	+/-	+	+	+
Dabigatran	+/-	+	+/-	-	+*	+*

* Preferred test to be used for monitoring purposes.

+ Higher values than normal

- No effect

+/- Inconsistent effect or conflicting references

Copyright © 2015 by Eric Strong

Tabela 1. Učinek AKZ na teste koagulacije

Odprava antikoagulacijskega učinka pri bolnikih z intrakranialno krvavitvijo (ZMK, intraventrikularno (IVK), subarahnoidno (SAK) ali subduralno krvavitvijo (SDK)) na AKZ je nujna, saj je le-ta povezan z večjo rastjo hematoma, nevrološkim poslabšanjem, povečanim tveganjem smrti in večjo invalidnostjo. Izjema so morda manjši kronični subduralni hematomi pri bolniku z visokim tveganjem za trombozo (npr. bolnik z mehansko srčno zaklopko). Odprava antikoagulacijskega učinka mora biti hitra in trajati vsaj 72 ur, saj je tveganje za ponovno krvavitev največje ravno prvih 24 ur. Znižanje INR pod 1,3 v prvih štirih urah in nadzor krvnega tlaka pod 160 mmHg pomembno vplivata na velikost krvavitve in umrljivost (13).

Zadnje smernice Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) za obravnavo akutne ZMK pri bolnikih na AKZ so iz leta 2019. V tabeli 2 so zbrana njihova zadnja priporočila (14). V shemi 1 predstavljamo protokol ukrepanja pri bolniku z ZMK na AKZ.

Dabigatran

1 odmerek aktivnega oglja p.o., če je zadnji odmerek dabigatrana ≤ 2 uri

1. linija: idarucizumab 5 g iv (2 viali po 2,5 g)
Ponovi testiranje Hemoclot po 12-24 ur zaradi možnega povratnega učinka!

2. linija: F-PCC 50 IE/kg, če idarucizumab ni na voljo

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo lahko razmislimo o dializi

Antagonisti vitamina K (varfarin)

Vsi vitamin K 10 mg iv

1. linija 4F-PCC

1500-2000 IU iv, 100 IE/min

25 IE/kg, če INR 2-4

35 IE/kg, če INR 4-6

50 IE/kg, če INR > 6

10 IU/kg, če INR > 1,3-1,9 ali 30 IU/kg, če INR > 1,9 (ESO 2019)

max. doza 5000 IE

2. linija FFP 20 ml/kg

Preveri PČ/INR po 1, 6 in 24 urah po 4F-PCC:

INR < 1,5 po 1 h, dodatni 4F-PCC ali 2-4 IE FFP (2 L = 8 IE)

INR > 1,5 po 6 h, vitamin K 10 mg iv

ZMK na CT glave z aktivno antikoagulacijo:

1. prekinitve jemanja vseh AKZ in antiagregacijske terapije
2. sistolični krvni tlak < 140 mmHg
3. razveljavitev antikoagulacije

Neposrednih zaviralci faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban)

1 odmerek aktivnega oglja p.o., če je zadnji odmerek rivaroksabana ≤ 6-8 ur, apiksabana ≤ 6 h ali edoksabana ≤ 2 h

1. linija andeksanet alfa (rivaroksaban, apiksaban, off label edoksaban)

Zadnji odmerek NOAK ≥ 8 h ne glede na odmerek NOAK:

- 400 mg bolus iv v 15 min, nato 480 mg iv v 120 min

Zadnji odmerek NOAK < 8 h:

- 800 mg bolus iv v 30 min, nato 960 mg iv v 120 min (standardni odmerek NOAK)

- 400 mg bolus iv v 15 min, nato 480 mg iv v 120 min (nižji odmerek NOAK)

2. linija: 4F-PCC 50 IE/kg, če andeksanet alfa ni na voljo ali za edoksaban

Za oceno učinka AA se ne uporablja anti-Xa, ker ie lahko lahko povišan

Standardni heparin

25-50 mg fiksni odmerek protamin sulfata

Hitrost infuzije < 20 mg/min, < 50 mg celokupnega odmerka v 10 min

NMH (enoksaparin, dalteparin, nadroparin)

1. Andeksanet alfa: terapevtski odmerek NMH – veliki odmerek AA

profilaktični odmerek NMH – majhen odmerek AA

2. Protamin sulfat če andeksanet alfa ni na voljo:

1 mg protamina/1 mg enoksaparina, če zadnji odmerek < 8 ur

0,5 mg protamina/1 mg enoksaparina, če zadnji odmerek > 8 ur

1 mg protamina/100 ie anti-faktorja Xa za vse druge NMH

Fondaparinux

Uporabite andeksanet alfa; protamin je neučinkovit

Shema 1: Protokol obravnave bolnika z ZMK na AKZ (13,14).

Priporočilo	Kvaliteta dokaza	Stopnja priporočila
Pri odraslih z ZMK, ki prejemajo VKA (z INR nad normalnim), se priporoča uporaba koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) (30 i.e./kg), s čimer se zmanjša umrljivost in normalizira INR.	Zelo nizka	Močna
Pri odraslih z ZMK, ki prejemajo VKA (z INR nad normalnim), se priporoča uporaba PCC (30 i.e./kg) namesto sveže zmrznjene plazme (FFP) (20 ml/kg), da se zmanjša umrljivost in normalizira INR.	Srednja	Močna
Pri odraslih bolnikih z ZMK, ki prejemajo VKA (z INR nad normalno vrednostjo), se poleg PCC priporoča uporaba vitamina K (10 mg IV), da se prepreči ponovno zvišanje INR, širjenje hematoma in zmanjšanje umrljivosti.	Zelo nizka	Močna
Pri bolnikih z ZMK, ki prejemajo VKA, se odsvetuje uporaba rFVIIa.	Zelo nizka	Močna
Pri odraslih bolnikih z ZMK, ki prejemajo VKA (z INR nad normalnim), se ne priporoča uporaba traneksamične kisline.	Zelo nizka	Močna
Pri bolnikih z ZMK, ki prejemajo NOAK (zaviralci fXa), se priporoča uporaba 4-faktorskega PCC (37,5–50 i.e./kg).	Zelo nizka	Šibka
Pri bolnikih z ZMK, ki prejemajo NOAK, se ne priporoča uporaba FFP za izboljšanje izida, zmanjšanje umrljivosti, zmanjšanje širjenja hematoma ali odpravo učinkov NOAK.	Zelo nizka	Šibka
Pri odraslih bolnikih z ZMK, ki prejemajo dabigatran, se priporoča idarucizumab.	Nizka	Močna
Pri odraslih bolnikih z ZMK, ki prejemajo rivaroksaban ali apiksaban lahko uporabimo andeksanet alfa.	Nizka	Šibka
Odsvetujemo uporabo ciraparantaga izven kliničnih preizkušanj.	Zelo nizka	Močna

Tabela 2. Povzetek ESO smernic za ukrepanje ob ZMK na AKZ (14).

Pregled primerov ZMK v UKC Maribor

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili od maja 2015 do junija 2020 hospitalizirani na Oddelku za nevrološke bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor zaradi spontane ZMK, SAK ali SDK. Zanimala nas je pojavnost vseh spontanah intrakranialnih krvavitev, in ali se bolniki z ZMK brez AKZ, na varfarinu in na NOAK med seboj razlikujejo v demografskih, kliničnih, laboratorijskih, radioloških značilnostih, dejavnikih tveganja, funkcionalnem izhodu in umrljivosti.

Hospitaliziranih je bilo 467 bolnikov s spontano intrakranialno krvavitvijo. 399 (85,4 %) je bilo spontanah ZMK, 46 (9,9 %) neanevrizmatičnih SAK, 17 (3,6 %) SDK in 5 (1,1 %) izoliranih IVK. AKZ je pred sprejemom prejelo 85 (21,3 %) bolnikov z ZMK, 6 (13 %) bolnikov s SAH, 6 (35,3 %) bolnikov s SDH in 2 (40 %) bolnika z IVK (tabela 3).

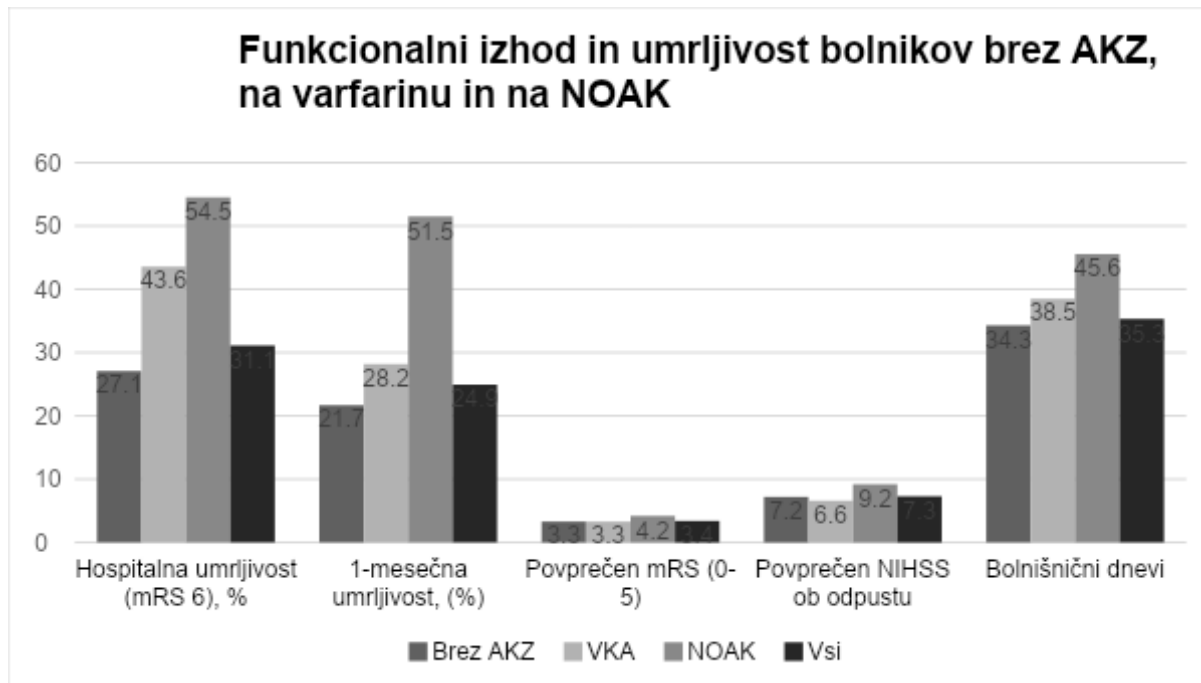
	ZMK	SAK	SDK	IVK	Vsi
Vsi, n (%)	399 (85,4)	46 (9,6)	17 (3,6)	5 (1,1)	467
Moški, n (%)	218 (54,6)	22 (47,8)	10 (58,8)	2 (40)	252 (54)
Ženske, n (%)	181 (45,4)	24 (52,2)	7 (41,2)	3 (60)	215 (46)
AKZ, n (%)	85 (21,3)	6 (13)	6 (35,3)	2 (40)	99 (21,2)
VKA, n (%)	41 (10,3)	5 (10,9)	5 (29,4)	2 (40)	53 (11,3)
NOAK, n (%)	40 (10)	1 (2,2)	1 (5,9)	0	42 (18)
NMH, n (%)	4 (1)	0	0	0	4 (0,9)

Tabela 3. Pregled vseh spontanah intrakranialnih krvavitev od maja 2015 do junija 2020.

V nadaljnjo analizo smo vključili 386 bolnikov z ZMK, od tega 314 (81,3 %) bolnikov brez AKZ, 39 (10,1 %) na VKA in 33 (8,6 %) bolnikov na NOAK, od tega 4 (1 %) na dabigatranu, 9 (2,3 %) na apiksabanu in 20 (5,2 %) na rivaroksabanu.

Bolniki na AKZ so bili v povprečju starejši, imeli so višjo umrljivost in slabši funkcionalni izhod kot bolniki brez AKZ. Med bolniki z ZMK na VKA ali na NOAK ni bilo statistično pomembnih razlik v radioloških značilnostih, hospitalni in umrljivosti v prvem mesecu ter funkcionalnem izhodu od odpustu, s čimer se naši rezultati ne razlikujejo od doslej objavljenih študij (slika 1).

S prihodom novih zdravil, ki bodo omogočila boljše izničenje učinka NOAK, si lahko v prihodnosti obetamo boljši funkcionalni izhod in manjšo umrljivost bolnikov z ZMK.



Slika 1. Funkcionalni izhod in umrljivost bolnikov brez AKZ, na varfarinu in na NOAK.

Literatura:

1. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in population-based registry. *Stroke*. 2009;40(2):394–9.
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(4):355–69.
3. Krishnamurthi R V., Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2013;1(5):e259–81.
4. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. *J Stroke*. 2017;19(1):3–10.
5. van Asch CJ, Luitse 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. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(2):167–76.
6. Lovelock C, Molyneux A, Rothwell P. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):487–93.
7. Hawkes MA, Rabinstein AA. Anticoagulation for atrial fibrillation after intracranial hemorrhage: A systematic review. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(1):48–57.
8. Seiffge DJ, Goeldlin MB, Tatlisumak T, Lyrer P, Fischer U, Engelter ST, et al. Meta-analysis of haematoma volume, haematoma expansion and mortality in intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant use. *J Neurol* [Internet]. 2019;266(12):3126–35.
9. Zapata-Wainberg G, Quintas S, Ximénez-Carrillo Rico Á, Masjuán Vallejo J, Cardona P, Castellanos Rodrigo M, et al. Epidemiology of Intracranial Hemorrhage Associated with Oral Anticoagulants in Spain: Trends in Anticoagulation Complications Registry – The TAC 2 Study. *Interv Neurol*. 2018;7(5):284–95.
10. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-Analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;359.
11. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med* [Internet]. 2016 Nov;129(11):S33–40.
12. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient

- ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Jun;17(6):539–47.
13. W David Freeman JIW. Reversal of anticoagulation in intracranial hemorrhage. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
 14. Christensen H, Cordonnier C, Körv J, Lal A, Ovesen C, Purruker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J* [Internet]. 2019 Dec 14;4(4):294–306.

Predstavitev klinične poti zdravljenje znotrajmožganske (ZMK) in subarahnoidne (SAH) krvavitve

Avtor: Aleš Kodela¹, Tadeja Hozjan¹, Aleks Šuštar²

Zaposlen: ¹Klinični oddelek za nevrologijo, UKC Maribor; ²Urgentni center, UKC Maribor

Recenzenta: J. Magdič, M. Strnad

Uvod

V letu 2022 je Ameriško združenje za srce in Ameriško združenje za možgansko kap (AHA/ASA) izdalo nove oziroma posodobljene smernice za obravnavo bolnikov z akutno nastalo spontano znotrajmožgansko krvavitvijo (ZMK), prav tako so bile letos izdane posodobljene smernice za obravnavo bolnikov s spontano subarahnoidno krvavitvijo (SAH). Te smernice so temelj za posodobitev protokola oziroma klinične poti za obravnavo bolnikov z ZMK in SAH v UKC Maribor.

Prehospitalna obravnava

V letošnjem letu je bila predstavljena posodobljena [Klinična pot za obravnavo bolnika z akutno možgansko kapjo](#) v UKC Maribor. V prilogi 1 je prikazan Prehospitalni protokol obravnave bolnika ob sumu na možgansko kap. Ta protokol ostaja enak tudi v Klinični poti bolnika s sumom na spontano ZMK ali SAH, saj se obravnava teh bolnikov na terenu praktično ne razlikuje.

Začetna hospitalna obravnava

[Priloga 2](#) predstavlja Bolnišnični protokol obravnave bolnika z akutno spontano ZMK ali SAH. V tem delu sta dodani še lestvici ICH, katere vrednost izračunamo na podlagi več parametrov (GCS, starost, volumen krvavitve, intraventrikularna in infratentorialna krvavitev), in Hunt-Hessova lestvica, katere vrednost izračunamo po opravljeni slikovni diagnostiki in nam olajšajo »napovedovanje« kliničnega izhoda bolnika ter so nam lahko v pomoč pri odločitvi glede intenzivnosti zdravljenja.

Ob intrakranialni krvavitvi je v začetni hospitalni obravnavi pomembna normalizacija koagulacije, zato je pomembno, da so glede na anamnezo jemanja antikoagulantnih zdravil odvzete ustrezne specifične preiskave za določanje aktivnosti le-teh, ter da se v primeru dokazane aktivnosti čimprej aplicira ustrezen antidot.

Obenem je potrebno tudi primerno znižanje krvnega pritiska (tarčna vrednost SKP 140 mmHg) ter vzdrževanje drugih kritičnih funkcij telesa; vzdrževanje dihalne poti, oksigenacije, ventilacije, normoglikemije, normotermije ter ostalo.

Slikovna diagnostika

Največ dilem se v oskrbi bolnikov s spontano intrakranialno krvavitvijo pojavlja glede slikovne diagnostike. V novi klinični poti smo natančno opredelili, kdaj je potrebno pri z ZMK bolniku opraviti CTA možganskih arterij;

- pri vseh bolnikih, ki so mlajši od 70 let in je na CT glave vidna lobarna ZMK
- pri vseh bolnikih, ki so mlajši od 45 let in imajo na CT glave globoko ZMK ali ZMK v zadnji kotanji
- pri vseh bolnikih med 45 in 70 let z globoko ZMK ali ZMK v zadnji kotanji, ki so brez znane arterijske hipertenzije in brez bolezni malih žil
- ter pri vseh bolnikih z intraventrikularno krvavitvijo ali SAH.

Zaključek

Po stabilizaciji bolnika, odvzetih laboratorijskih preiskavah, po/med slikovno diagnostiko imamo čas za dodatno anamnezo oziroma predvsem heteroanamnezo – obvezno pridobiti kontakt očitvidcev oz. svojcev! V [prilogi 2](#) so navedeni najbolj pogosti dejavniki tveganja za spontano znotrajmožgansko krvavitev, zato se v jemanju anamneze osredotočimo predvsem na dejavnike, ki so naštet v protokolu (AH, TIA/MK, SOA, znana žilna malformacija, bolezen malih žil, znan možganski tumor/drug malignom, zloraba drog, znana koagulopatija, stanje po AMI, kajenje). Dodatno tudi pridobimo anamnezo o prejemanju redne terapije.

Po zaključeni diagnostični obravnavi se glede na slikovne najdbe in klinično stanje v sodelovanju z nevrokirurgom in/ali interventnim radiologom dogovorimo glede načina zdravljenja in sprejema na ustrezen oddelek.

Literatura za pripravo klinične poti:

1. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>.
2. Mark S. Greenberg ed. Surgical Treatment. Intracerebral Hemorrhage in Older Adults in Greenberg's Handbook of Neurosurgery 10 th edition. Thieme, 2023: 1623-26.
3. Zorko N. Obravnava bolnikov s spontano znotrajmožgansko krvavitvijo. In: Šola intenzivne medicine 2021: 4 letnik. Slovensko združenje za intenzivno medicino; Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta; 2021. p. 81–7.
4. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. Neurocrit Care. 2020; 32, 647–66. doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7
5. Hunt W; Hess R (1968). »Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms«. Journal of Neurosurgery. 28 (1): 14–20. doi:10.3171/jns.1968.28.1.0014. PMID 5635959.