

Hemostyptika u pacientů s rupturou aneuryzmatu – ANO!

MUDr. Jan Vinklárík¹, prof. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.^{1,2}

¹Neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu v Brně, Cévní program

Tento článek shrnuje:

- A) obecné poznatky o subarachnoidálním krvácení (SAK),
- B) výsledky studií s použitím hemostyptik a
- C) diskutuje jejich potenciální přínos a rizika.

Ad A) Subarachnoidální krvácení (SAK) je méně častým podtypem cévních mozkových příhod (3–5 % všech CMP) s nejvyšší incidencí mezi 35.–60. rokem života. SAK nejčastěji vzniká na podkladě výronu arteriální krve do subarachnoidálních prostor. Příčinou spontánního netraumatického SAK je nejčastější prasklé tepenní aneuryzma (incidence 4/100 000), arteriovenózní malformace. Prognóza závisí na rozsahu, typu inzultu, věku i klinickém stavu pacienta. Prognostifikaci umožňuje orientační skórovací systém podle Hunt-Hess (1–5). Pacient s těžkým klinickým deficitem, tj. Hunt-Hess skóre 4–5, má téměř 100 % mortalitu (97–100 %). Dle dostupných statistik do této skupiny patří až 35 % pacientů se SAK. Zbýlých asi 65 % pacientů má zpočátku lehký deficit, avšak zhruba u poloviny dochází k progresi onemocnění. Nejčastější příčinou progresie stavu jsou u pacienta komplikace, a to hlavně rebleeding, vegetativní nestabilita, vazospazmy, obstrukční hydrocefalus, peri- a postoperační komplikace a jiné (Kreiter et al., 2002). Pokud by bylo možné zabránit rebleedingu, potom by došlo ke zlepšení prognózy.

Podle etiologie lze subarachnoidální krvácení rozdělit na traumatické a netraumatické (spontánní). Traumatický SAK je spojen

s vysokoenergetickými úrazy hlavy (současně se subdurálním krvácením a kontuzními ložisky) a nejtypičtější lokalizace je na konvexitě mozku. Mezi vzácné příčiny patří například venózní trombóza s prokrváceným venózním infarktem (lokalizace na konvexitě).

V rámci terapie a monitorace pacienta se SAK se klade důraz na intenzivní monitoraci vitálních funkcí na jednotce intenzivní péče (JIP). Kromě samotného počátečního krvácení a jeho progresu spojené většinou s nedokonalou kontrolou krevního tlaku, teplotou, neklidem a rozvojem epileptických záchvatů patří mezi hlavní rizikové faktory nebezpečí rebleedingu. Právě vhodné použití hemostyptik bylo často studováno s nadějí na dosažení časné hemostázy a zlepšení konečného outcome pacientů (Liu-DeRyke et Rhoney, 2008; de Gans et al., 2002; Siddiq et al., 2002). Pro tento účel jsou v terapii SAK nejčastěji nasazována antifibrinolytická farmaka, jako je kyselina tranexamová, kyselina aminokaproová.

Terapie pacienta klade důraz na prevenci rebleedingu. Toho lze dosáhnout a) kompenzací případné hypertenze, b) použitím hemostyptik, c) časným vyřazením aneuryzmatu z krevního oběhu (endovaskulárním koilingem nebo operačním klipem). Využití hemostyptik v terapii zůstává kontroverzní z důvodů, které dále diskutujeme. Mnoho klinických studií se věnuje podávání hemostyptik s cílem dosažení časné hemostázy a zlepšení outcome pacientů (Liu-DeRyke et Rhoney, 2008; de Gans et al., 2002; Siddiq et al., 2002).

Mezi nejčastěji studovaná léčiva patří kyselina tranexamová, kyselina aminokaproová.

Kyselina tranexamová blokuje přeměnu plazminogenu na plazmin, který zabraňuje rozkladu fibrinu. Její poločas rozpadu je přibližně 3 hodiny a je primárně vylučována v nezměněné podobě ledvinami. Během posledních let byla kyselina tranexamová hojně využívána k prevenci opětovného krvácení u pacientů se SAK způsobeným rupturou aneuryzmatu (Roos et al., 2003; Roos et al., 2003; Liu De Ryke et Rhoney, 2006). Ve studiích kontrolovaných placebem bylo pozorováno snížení výskytu opětovného krvácení 0,55 (95 % CI 0,42–0,71). Byl však pozorován statisticky významný výskyt mozkových ischemií a zvýšené riziko rozvoje hydrocefalu u pacientů se SAK způsobeným rupturou aneuryzmatu. Další z hemostyptik užívaných některými neurointenzivisty je kyselina aminokaproonová. Jedná se o analog výše jmenované kyseliny tranexamové s kratším poločasem eliminace (2 hodiny). Bylo provedeno několik studií, které hodnotily její příznivý efekt a bezpečnost u SAK při ruptuře aneuryzmatu (Leipzig, Redelman et Horner, 1997; Piriawat et al., 2004). Podobně jako u kyseliny tranexamové je však snížené riziko rebleedingu nulováno nárůstem protrombotických komplikací.

Nejčastější komplikací u pacientů se subarachnoidálním krvácením je opakované krvácení z aneuryzmatu. Nejvyšší míra tohoto rizika je během 6 hodin od počátečního krvácení. Navíc zajištění aneuryzmatu v tomto časovém období bývá velmi obtížné kvůli logistickým



ADRESY AUTORŮ:

MUDr. Jan Vinklárík, jfcvinklarek@gmail.com

doc. MUDr. Aleš Hejčl, Ph.D., ales.hejcl@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(2):174–178

Článek přijat redakcí: 12. 12. 2021

záležitostí. Frekvenci recidivujícího krvácení můžeme snížit podáním antifibrinolytické léčby, která nám pravděpodobně může zlepšit i funkční výsledek (Germans et al., 2013).

Dle současné EBM/podle výsledků těchto studií, dlouhodobé podávání hemostyptik vede sice k redukci rizika rebleedingu až o 40 % (Roos et al., 2003), avšak tento přínos je prakticky nulován následkem zvýšení protrombogenního rizika u těchto pacientů (především vznik opožděného mozkového infarktu).

Obecně lze v publikovaných datech najít dva terapeutické přístupy – 1) dlouhodobé podávání antifibrinolytik, tzn. déle než 72 hodin a 2) krátkodobé schéma, tzn. do 72 hodin od vzniku (Hillman et al., 2002).

Ad 1) dlouhodobé podávání antifibrinolytik: celkem bylo publikováno sedm metaanalýz mezi lety 2000 až 2021. V metaanalýze publikované v roce 2013 Baharoglu et al. studovali deset klinických studií. Autoři došli k závěru, že dlouhodobé podávání antifibrinolytik nevede ke zlepšení outcome pacientů, a proto ho nelze doporučit (Baharoglu et al., 2013).

Ad 2) krátkodobé podávání antifibrinolytik: celkem bylo publikováno 11 studií mezi lety 2000 až 2021. Z toho bylo několik studií významných, protože byly randomizované a/nebo měly dostatečný počet pacientů. Vybrané zásadní studie shrnujeme níže. Všechny studie

byly vyhledány v knihovně PubMed dle klíčových slov „antifibrinolytic therapy, subarachnoidal hemorrhage“.

V prospektivně randomizované studii u 505 pacientů byla kyselina tranexamová podána 254 pacientům oproti 251 na placebo (Hillman et al., 2002). Pacientům byl intravenózně podáván v krátkodobém schématu 1 g kyseliny tranexamové ihned po zjištění diagnózy subarachnoidálního krvácení, s následnou aplikací 1 g každých 6 hodin až do operačního nebo endovaskulárního vyřazení aneuryzmatu z oběhu. Pacienti byli stratifikováni dle věku, pohlaví, stupně Hunt-Hess a Fishera, lokalizace aneuryzmatu. Konečný výsledek byl hodnocen s odstupem 6 měsíců od SAK pomocí Glasgow Outcome Scale. Bylo prokázáno snížení míry výskytu opětovného krvácení z 10,8 % na 2,4 % a 80 % snížení míry úmrtnosti na časné opětovné krvácení. Příznivý výsledek podle Glasgow Outcome Scale (GOS) vzrostl ze 70,5 % na 74,8 %. Podle měření transkraniálním dopplerem a dle klinických nálezů nebyly shledány žádné známky zvýšeného rizika ischemických projevů nebo vazospazmů, které by mohly souviset s léčbou kyselinou tranexamovou.

V nerandomizované studii (Stark et al., 2008) s kyselinou epsilon-aminokaproovou (EACA) porovnávali efekt antifibrinolytické

terapie u 73 pacientů léčených EACA oproti kontrolní skupině 175 pacientů. Byl pozorován významný pokles opětovného krvácení z 11,4 % u pacientů bez EACA na 2,7 % u pacientů léčených EACA. Mezi kohortami nebyl nalezen žádný rozdíl v ischemických komplikacích. Ve skupině „EACA“ došlo ke zvýšení výskytu hluboké žilní trombózy, ale nedošlo žádnému nárůstu výskytu plicní embolie. Došlo k nesignifikantnímu 76 % snížení úmrtnosti způsobené opětovným krvácením, 13,3 % nárůstu příznivého výsledku u pacientů léčených EACA v dobrém stavu a 6,8 % nárůstu u pacientů ve špatném stavu (Starke et al., 2008).

Ad C) Z dosavadních dat vyplývá tedy několik skutečností. Na základě dostupných dat dlouhodobé podávání nelze doporučit. Na druhé straně krátkodobé podávání v několika studiích ukázalo, že toto podávání je bezpečné. Nedošlo k významnému nárůstu protrombogenních komplikací. I přestože neexistuje dostatek konzistentních údajů o prospěchu, několik studií (3) mezi lety 2000 až 2021 ukázalo redukci rebleedingu a následnou redukci mortality, resp. navýšení pravděpodobnosti příznivého outcome. Z tohoto pohledu je možné považovat podávání hemostyptik za možnou alternativu zejména u pacientů, kde je jinak malá pravděpodobnost vzniku protrombogenních komplikací.

LITERATURA

1. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(2013(8)):CD001245.
2. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, et al. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery.* 2002;50(2):336-340.
3. Germans MR, Post R, Coert BA, et al. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage (ULTRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;16(14):143.
4. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97(4):771-778.
5. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, et al. Predictors of

- cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2002;33(1):200-208.
6. Leipzig TJ, Redelman K, Horner TG. Reducing the risk of rebleeding before early aneurysm surgery: a possible role for antifibrinolytic therapy. *J Neurosurg.* 1997;86(2):220-225.
7. Liu-DeRyke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy.* 2006;26(2):182-203.
8. Liu-DeRyke X, Rhoney D. Hemostatic therapy for the treatment of intracranial hemorrhage. *Pharmacotherapy.* 2008;28(4):485-495.
9. Piriyawat P, Morgenstern LB, Yawn DH, et al. Treatment of acute intracerebral hemorrhage with epsilon-aminocaproic acid. *Neurocrit Care.* 2004;1:47-51.
10. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Coch-*

rane Database Syst Rev. 2003;(2):CD001245.

11. Roos Y, Rinkel G, Vermeulen M, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a major update of a Cochrane review. *Stroke.* 2003;34(9):2308-2309.
12. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001245. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD001245.
13. Siddiq F, Chaudhry SA, Tummala RP, et al. Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery.* 2012;71(3):670-677.
14. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008;39(9):2617-2621.