

Spontánní intracerebrální hemoragie – jaký má být management v roce 2024?

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN^{1,2}, MUDr. Martin Šrámek, Ph.D.^{3,4}

¹Neurologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

⁴Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Spontánní intracerebrální hemoragie (SICH) jsou spojeny s řadou rizikových faktorů, které můžeme rozdělit na faktory ovlivnitelné a neovlivnitelné. Jejich nejvýznamnějším rizikovým faktorem je arteriální hypertenze. Péče o pacienty se SICH musí být komplexní a multidisciplinární. V akutní fázi se stává imperativem snaha o co nejrychlejší korekci arteriální hypertenze a zvrácení účinku antikoagulační terapie. Do budoucna lze recentně očekávat dosažení lepšího výsledného klinického stavu u vybraných pacientů se supratentoriální (především lobární) SICH operovaných do 24 h s využitím minimálně invazivní parafascikulární chirurgie.

Klíčová slova: spontánní intracerebrální hemoragie, rizikové faktory, arteriální hypertenze, antikoagulační terapie, minimálně invazivní parafascikulární chirurgie.

Spontaneous intracerebral hemorrhage – what should the management be in 2024?

Spontaneous intracerebral hemorrhages (SICH) are associated with a number of risk factors, which can be divided into controllable and uncontrollable factors. Their most important risk factor is arterial hypertension. The care for patients with SICH must be complex and multidisciplinary. In the acute phase, it becomes imperative to try to correct arterial hypertension and reverse the effect of anticoagulant therapy as quickly as possible. In the future, a better clinical outcome can recently be expected in selected patients with supratentorial (mainly lobar) SICH operated on within 24 h using minimally invasive parafascicular surgery.

Key words: spontaneous intracerebral hemorrhage, risk factors, arterial hypertension, anticoagulation therapy, minimally invasive parafascicular surgery.

Spontánní intracerebrální hemoragie (SICH), někdy označované z patologického pohledu nesprávně jako parenchymová krvácení, patří spolu se subarachnoidálním a intraventriculárním krvácením (intraventricular hemorrhage; IVH) mezi hemoragické ikty, přičemž samotné ICH reprezentující asi 10–15 % všech cévních mozkových příhod (CMP). Asi 40–55 % představují hemoragie putaminální, 10–30 % talamické, 14–47 % hemoragie v dalších lobárních lokalizacích a kolem 10 % hemoragie infratentoriální (do

mozečku a mozkového kmene) (Herzig et al., 2003).

CMP jsou obecně spojeny s řadou rizikových faktorů (RF), které můžeme rozdělit na faktory ovlivnitelné a neovlivnitelné. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem SICH je **arteriální hypertenze**. Další rizikové faktory hemoragických iktů představují vyšší věk, mužské pohlaví, genetická predispozice včetně etnického původu, diabetes mellitus, dyslipidemie, obezita, nadměrná konzumace alkoholu, kouření, konzumace drog nebo hormonální

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Poděkování:

R.H. byl podpořen Univerzitou Karlovou (program Cooperatio, vědní oblast NEUR) a Ministerstvem zdravotnictví České republiky (grant č. RVO-FNHNK 00179906).

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):434-439

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.080>

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2024

Článek přijat k publikaci: 3. 12. 2024

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN

herzig.roman@seznam.cz

antikoncepce. U spontánních hemoragických iktů mohou hrát významnou roli dále cévní abnormality (vakovitá aneurysmata, arteriovenózní malformace, kavernózní a venózní angiomy, mykotická aneurysmata, ...), vaskulopatie (amyloidní angiopatie, arteriitidy a další vzácnější angiopatie), hemoragické diatézy (krevní dyskrasické/koagulační poruchy včetně komplikací selhání jiných orgánů, vedoucích k rozvoji sekundární hemoragické diatézy a také v důsledku otrav – např. hadími jedy, nebo z iatrogenní příčiny – antikoagulační, fibrinolytická terapie) či krvácení do předem přítomných lézí (nádory primární i metastázy, granulomy, meningoencefalitidy, absces, ischemický iktus s hemoragickou transformací) (Herzig et al., 2003).

Nejnovější doporučení managementu SICH pocházejí z roku 2022 a vydaly je společně American Heart Association (AHA) a American Stroke Association (ASA) (Greenberg et al., 2022). Obecně lze říci, že podobně jako při podezření na jakýkoliv iktus by měli pacient/rodinní příslušníci/okolní osoby co nejrychleji přivolat Zdravotnickou záchranou službu (ZZS). Je přitom doporučeno používání systému hodnocení iktu poskytovateli první pomoci včetně ZZS. Personál ZZS by měl přijímající nemocnici předat přednemocniční oznámení, že pacient s podezřením na iktus je na cestě, tak aby příslušné prostředky nemocnice mohly být mobilizovány před příjezdem pacienta. Měly by být vyvinuty regionální systémy péče o iktus a také by měly být vyvinuty paradigmat a protokoly triáže, aby bylo zajištěno, že pacienti se známým iktem nebo s podezřením na něj jsou rychle identifikováni a hodnoceni pomocí validovaného a standardizovaného nástroje pro screening iktu (Powers et al., 2019). Věstníky Ministerstva zdravotnictví ČR číslo 2/2010, 8/2010, 10/2012, 4/2015, 11/2015, 12/2020 a 10/2021 definují péči o pacienty s cerebrovaskulárním onemocněním v České republice (ČR) včetně triáže pacientů s iktem, požadavků na technické a věcné vybavení a na personální zabezpečení zdravotnických zařízení a sledování indikátorů kvality (Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2010a; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2010b; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2012; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2015a; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2015b; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2020;

Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2021). Pacienti se SICH, by měli být podle triáže v ČR transportováni většinou do nejbližšího spádového Komplexního cerebrovaskulárního centra, eventuálně nejbližšího spádového Iktového centra.

Dle zmíněných doporučení AHA/ASA z roku 2022 by v případě podezření na iktus měla být po příjezdu do nemocnice provedena **radiologická diagnostika** pomocí výpočetní tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MR). U pacientů se SICH může být k identifikaci pacientů s rizikem následné expanze hematomu vhodné provedení CT angiografie (CTA). U pacientů se SICH a/nebo IVH může být užitečné opakování CT během prvních 24 h po vzniku příznaků k posouzení expanze hematomu. U pacientů se SICH a/nebo IVH a s nízkou hodnotou Glasgow Coma Scale (GCS) nebo zhoršením neurologického deficitu může být užitečné opakování CT k posouzení expanze hematomu, rozvoje hydrocefalu, otoku mozku nebo herniace. U pacientů s lobární SICH ve věku < 70 let, SICH v hloubce hemisfér nebo v zadní jámě ve věku < 45 let nebo ve věku 45–70 let bez anamnézy arteriální hypertenze je doporučena akutní CTA a zvážení venografie nebo CT venografie (CTV) k vyloučení makrovaskulárních příčin a při negativním nálezů na CTA ± CTV a MR/MR angiografii (MRA) je k vyloučení makrovaskulární příčiny doporučena digitální subtrakční angiografie (DSA). U pacientů se spontánní IVH a bez ICH je doporučena DSA k vyloučení makrovaskulární příčiny. DSA by měla být co nejdříve provedena také u pacientů se SICH a nálezem na CTA nebo MRA naznačujícím makrovaskulární příčinu. U pacientů se SICH s negativním nálezem na CTA/CTV je pak vhodné provést MR a MRA ke zjištění nemakrovaskulární příčiny ICH (např. cerebrální amyloidová angiopatie, hluboká perforující vaskulopatie, kavernózní malformace nebo malignita). U pacientů se SICH, kteří při přijetí podstoupí CT nebo MR, mohou být CTA (plus zvážení CTV) nebo MRA (plus zvážení MR venografie) provedené akutně užitečné k vyloučení makrovaskulárních příčin nebo cerebrální venózní trombózy. U pacientů se SICH a negativním nálezem na DSA a bez jasné mikrovaskulární diagnózy nebo jiné definované strukturální léze může být vhodné provést opakovanou DSA za 3 až

Obr. 1. Nativní CT mozku. Black hole sign, hypodenzní oblasti v jinak hyperdenzním hematomu



Obr. 2. Nativní CT mozku. Blend sign, dvě oblasti hematomu s viditelně odlišnou denzitou



6 měsíců po vzniku ICH k identifikaci dříve nezobrazené cévní léze (Greenberg et al., 2022).

Na nativní CT mozku můžeme detekovat prediktory časného růstu objemu hematomu a tedy zhoršení klinického stavu. Jedním z nich jsou „black hole sign“, které odpovídají hypodenzním regionům v jinak hyperdenzním hematomu, nejsou spojeny s okolní mozkovou tkání a liší se nejméně o 28 Hounsfieldových jednotek (HU) od svého okolí. Jejich tvar může být kulatý, oválný i nepravidelný (Obr. 1) (Li et al., 2016). Dalším takovým nepříznivým prediktorem jsou „blend sign“, kdy v rámci jednoho hematomu vidíme již pouhým okem dvě komponenty s odlišnou denzitou, při přesném přeměření je rozdíl více než 18 HU (Obr. 2) (Lei et al., 2018).

Jak již bylo zmíněno výše, tak nejvýznamnějším rizikovým faktorem SICH je **arteriální hypertenze**. Proto je snížení tlaku krve (TK) hlavním imperativem konzervativní terapie již v akutní fázi mozkového krvácení.

Důležitým cílem v léčbě ICH je zabránit progresi objemu hematomu – jeho zvětšení je totiž spojeno s časným zhoršením neurologického stavu, špatným výsledným klinickým stavem a zvýšeným rizikem mortality. Podle doporučení AHA/ASA z roku 2022 může být pro zlepšení funkčních výsledků u pacientů se SICH vyžadujících akutní snížení TK prospěšná pečlivá titrace, která zajistí kontinuální plynulou a trvalou kontrolu TK a zabrání špičkám a velké variabilitě systolického TK (TK_{syst}). U pacientů, u nichž se zvažuje akutní snížení TK, může být zahájení léčby do 2 h od vzniku ICH a dosažení cílové hodnoty do 1 h prospěšné pro snížení rizika expanze hematomu a zlepšení funkčního výsledku. U pacientů s lehkou až středně závažnou SICH s TK_{syst} 150–220 mm Hg je akutní snížení TK_{syst} na cílovou hodnotu 140 mm Hg s cílem udržet ji v rozmezí 130–150 mm Hg bezpečné a může mít smysl pro zlepšení funkčních výsledků, ale akutní snížení TK_{syst} na hodnotu < 130 mm Hg je potenciálně škodlivé (Greenberg et al., 2022). Tato doporučení vycházejí z výsledků studií INTERACT2 (Anderson et al., 2013) a ATACH-2 (Qureshi et al., 2016).

Recentně byly publikovány výsledky studie INTERACT3, ve které byl v aktivně léčené skupině pacientů kladen důraz na rychlé snížení TK_{syst} na hodnotu < 140 mm Hg do 1 h od přijetí. Soubor opatření v péči o pacienty byl širší, kromě rychlého snížení TK do něj patřila časná korekce zvýšené hodnoty INR do 1,5 h od přijetí, dále udržování euglykemie (v rozmezí 6,1–7,8 mmol/l) a normotermie (< 37,5 °C), a to po dobu sedmi dnů. Takový komplexní přístup vedl ke statisticky významnému snížení počtu pacientů s nepříznivým výsledným klinickým stavem (Ma et al., 2023).

Studie INTERACT4 šla ještě dále a v rámci aktivní větve byl pacientům s příznaky CMP snižován zvýšený TK již v rámci přednemocniční péče během transportu sanitním vozem a tedy bez znalosti, zda se jedná o ischemii či krvácení. Ve skupině s následně diagnostikovanou SICH vedl tento přístup ke snížení počtu pacientů s nepříznivým výsledným klinickým stavem. Tento pozitivní efekt byl však zcela vyrovnán skupinou s následně prokázanou ischemickou CMP, ve které naopak došlo ke zvýšení počtu pacientů s nepříznivým výsledným klinickým stavem (Li et al., 2024). Do budoucna je možným

řešením vybavení sanitních vozů CT přístrojem, který umožní velmi časně odlišení ischemické a krvácivé CMP.

Při snižování TK u našich pacientů se SICH používáme v akutní fázi výhradně intravenózní přípravky, a to ihned po stanovení diagnózy na CT. Nutné je rychle dosáhnout účinné dávky, nejlépe tedy lineárním dávkovačem za častých kontrol TK. Patrně nejrozšířenějším přípravkem je urapidil, který je možno kombinovat s enalapilem či labetalolem. Standardně používáme ředění 50 mg urapidilu do 50 ml fyziologického roztoku v injektomatu, po úvodním bolusu 10 mg pokračujeme v podávání rychlostí 5 ml/h, kterou upravíme dle hodnot TK v reakci na léčbu. Maximální rychlost je 20 ml/h, při nadále nedostatečném snížení TK přidáváme do terapie druhý přípravek, nejčastěji enalapril v bolusech (1 amp pomalu i. v. a 6–8 h). Alternativou může být již zmíněný labetalol, případně Isoket v injektomatu. Cílem je snížení TK během jedné hodiny, proto navyšování dávky urapidilu a případné přidání druhého přípravku musí proběhnout v rychlém sledu – zvyšování dávky o 5 ml/h každých 5–10 min, přidání dalšího léčiva při dosažení maximální rychlosti podávání urapidilu. V úvodu terapie měříme TK a 5 min, později při dobré odpovědi na terapii v delším intervalu i vzhledem k diskomfortu, který měření TK manžetou pacientovi přináší.

V případě rozvoje SICH u pacientů na **antikoagulační terapii** je indikováno okamžité ukončení antikoagulační terapie a dále snaha o co nejrychlejší zvrácení účinku antikoagulační terapie. V případě užívání *antagonistů vitamínu K* je indikováno podání 4faktorového koncentrátu protrombinového komplexu (prothrombin complex concentrate; PCC), a to v dávce 10–20 IU/kg při hodnotě international normalized ratio (INR) 1,3–1,9 a v dávce 25–50 IU/kg v případě hodnoty INR $\geq 2,0$; následně je pak v obou případech indikováno intravenózní podání 5–10 mg vitamínu K. U pacientů užívajících *přímá antikoagulantia* (DOAK), tedy dabigatran nebo přímé inhibitory faktoru Xa (xabany), je indikováno podání aktivního uhlí, pokud byla poslední dávka DOAK užita před méně než 2 h (potenciálně účinné však může být až do 8 h od užití poslední dávky DOAK). U pacientů na dabigatranu je indikováno podání idarucizumabu (5 g i. v. – 2

injekční lahvičky po 2,5 g/50 ml) a v případě jeho nedostupnosti je možno užít PCC a/nebo dialýzu. U pacientů užívajících xabany je indikováno podání andexanetu alfa a v případě jeho nedostupnosti je možno opět použít PCC (Greenberg et al., 2022). Bezpečnost a účinnost andexanetu alfa u pacientů s akutním intrakraniálním krvácením léčených inhibitory faktoru Xa byly hodnoceny ve studii ANDexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors (ANNEXA-I). Do studie byli zařazeni pacienti ve věku > 18 let, do 6 h od rozvoje symptomů ICH a do 15 h od poslední dávky apixabanu, rivaroxabanu nebo edoxabanu. V této studii bylo u pacientů léčených andexanetem alfa oproti běžné medikamentózní terapii statisticky signifikantně vyšší dosažení hemostatické účinnosti (67,0 vs. 53,1 %; $p=0,003$), a to především v parametru dosažení progresse velikosti hematomu o ≤ 35 % (76,7 vs. 64,6 %). Dosažení výsledného klinického stavu po 30 dnech s hodnotou modifikované Rankinovy škály (mRS) 0–3 nebylo statisticky signifikantně odlišné – 28,0 vs. 30,9 %. U pacientů léčených andexanetem alfa byl oproti běžné medikamentózní terapii zaznamenán statisticky signifikantně vyšší výskyt ≥ 1 trombotické příhody (10,3 vs. 5,6 %; $p=0,048$), a to především ischemického iktu (6,5 vs. 1,5 %). Mortalita se v obou skupinách nelišila (27,8 vs. 25,5 %) (Connolly et al., 2024). Andexanet alfa je určen ke zvrácení antikoagulačního účinku u pacientů užívajících xabany s život ohrožujícím nebo nekontrolovaným krvácením (LP Ondexxya, citováno 2024). Mezi život ohrožující krvácení patří i intrakraniální hemoragie. Vzhledem k vyšší ceně andexanetu alfa, jeho výše uvedené účinnosti limitované především na omezení progresse velikosti hematomu, ale nikoliv dosažení lepšího 30denního výsledného klinického stavu nebo redukce mortality, a vyššímu výskytu trombembolických příhod, je jeho podání indikováno především u pacientů se SICH, kteří jsou kandidáty neurochirurgické intervence. U pacientů léčených *nefrakcionovaným* nebo *nízkomolekulárním heparinem* je indikováno podání protamin sulfátu, i když v případě nízkomolekulárního heparinu je jeho účinnost omezená. Dávka i. v. protamin sulfátu nemá překročit 50 mg/10 min vzhledem k riziku arteriální hypotenze

a bronchokonstrikce; preferováno je opakované podávání nižších dávek (Greenberg et al., 2022). V ideálním případě se má dávka stanovit na základě výsledků koagulačních testů – 10 mg protamin-sulfátu neutralizuje přibližně 1 400 IU heparinu. Protože má heparin při i. v. podání relativně krátký poločas (30 min–2 h), má být dávka protamin sulfátu upravena podle doby, která uplynula od ukončení i. v. podávání heparinu; dávka protamin sulfátu stanovená podle podaného množství heparinu má být snížena, pokud od ukončení i. v. aplikace heparinu uplynulo více než 15 min (LP Protamine sulfate LEO Pharma, citováno 2024).

U pacientů se SICH léčených **acetylsalicylovou kyselinou**, kteří vyžadují urgentní neurochirurgickou operaci, lze zvážit transfuzi trombocytů ke snížení pooperačního krvácení a mortality. U těch, u kterých není plánován urgentní chirurgický zákrok, jsou však transfuze trombocytů potenciálně škodlivé a neměly by být podávány. Efekt transfuze trombocytů k reverzi účinku acetylsalicylové kyseliny byl navíc potvrzen pouze před kraniotomií a evakuací hematomu a není známa její účinnost v případě zevní komorové drenáže nebo minimálně invazivní chirurgie. V případě dalších protidestičkových preparátů nelze žádnou terapii k reverzi jejich účinku doporučit, protože buď nebyla zkoumána nebo nebyla potvrzena (Greenberg et al., 2022).

Obecná péče je u pacientů se SICH stejná jako u ischemických iktů a zahrnuje využití standardizovaných protokolů, screening dysfagie, kontinuální monitoraci EKG 24–72 h od přijetí a laboratorní a rentgenové vyšetření při přijetí a v průběhu hospitalizace k vyloučení infekce. U nechodících pacientů se SICH se k **profylaxi hluboké žilní trombózy** (HŽT) a embolie plicní (EP) doporučuje intermitentní pneumatická komprese, zahájená v den stanovení diagnózy, a ke snížení rizika EP může být užitečná profylaxe nízkou dávkou nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního heparinu zahájená 24–48 h od vzniku ICH (k optimalizaci přínosu prevence trombózy vzhledem k riziku expanze hematomu). U pacientů s akutní SICH a proximální HŽT nebo EP lze zvážit odložení léčby nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem o 1–2 týdny po vzniku ICH. U pacientů s akutní SICH

a proximální HŽT, kteří ještě nejsou kandidováni na antikoagulační léčbu, je vhodné dočasné použití kavalního filtru do doby, než bude možné zahájit antikoagulační léčbu (Greenberg et al., 2022).

Antiepileptika jsou doporučena u pacientů se SICH s poruchou vědomí a potvrzenými záchvaty na EEG (ke snížení morbidit) nebo s klinickými záchvaty (ke zlepšení funkčních výsledků a zabránění poškození mozku v důsledku prolongovaných opakovaných záchvatů). U pacientů se SICH a nevysvětlitelným abnormálním nebo kolísavým mentálním stavem nebo podezřením na záchvaty je vhodné provést kontinuální monitorování EEG (≥ 24 h) k diagnostice záchvatů a epileptiformních výbojů (Greenberg et al., 2022).

Další část doporučení je věnována **intrakraniálnímu tlaku** (intracranial pressure; ICP) u pacientů se SICH. U pacientů s tímto typem krvácení nebo s IVH a hydrocefalem, který přispívá ke snížení úrovně vědomí, by měla být provedena *komorová drenáž* ke snížení mortality. U pacientů se středně těžkou až těžkou SICH nebo IVH se snížením úrovně vědomí lze zvážit monitorování a léčbu ICP s cílem snížit mortalitu a zlepšit výsledky. U pacientů se SICH lze zvážit bolusovou hyperosmolární léčbu k zajištění přechodného snížení ICP (Greenberg et al., 2022).

K prognózování vývoje stavu u pacientů se SICH je možné použít ICH skóre (Tab. 1).

Prognóza pacientů vyjádřená 30denní mortalitou se dramaticky zhoršuje se stoupajícím ICH skóre. Pro pacienty s ICH skóre 0 je to 0 %, pro ICH skóre 1 je 13 %, pro ICH skóre 2 je 26 % a dále stoupá na 72 % pro ICH 3, 97 % pro ICH 4 a 100 % pro ICH 5 (Hemphill et al., 2001). Je nutné mít na paměti, že ICH skóre je primárně klinická stupnice sloužící ke standardizaci hodnocení pacientů se SICH a nemělo by být používáno jako hlavní prognostický nástroj.

K vývoji dojde nepochybně v oblasti indikace **neurochirurgické intervence** u pacientů se SICH. Od roku 2022 platí následující doporučení. U pacientů se supratentoriální ICH, kteří jsou v kómatu, mají velké hematomy s významným středočárovým posunem nebo mají zvýšený ICP refrakterní na léčbu, lze ke snížení mortality zvážit *dekompresivní kraniektomii* s evakuací hematomu nebo bez ní. U pacientů se supratentoriální ICH, jejichž stav se zhoršuje, lze zvážit

Tab. 1. ICH skóre (Hemphill JC, 3rd, et al., 2001)

		ICH skóre
Glasgow Coma Scale	13–15	0
	5–12	1
	3–4	2
Objem intracerebrálního hematomu ≥ 30 ml		1
Intraventriculární krvácení		1
Infratentoriální původ krvácení		1
Věk ≥ 80 let		1

kraniotomii za účelem evakuace hematomu jako život zachraňující opatření. U pacientů s cerebelární ICH, kteří se neurologicky zhoršují, mají kompresi mozkového kmene a/nebo hydrocefalus z komorové obstrukce nebo mají cerebelární ICH o objemu ≥ 15 ml, se doporučuje ke snížení mortality okamžitá chirurgická odstranění hematomu se zevní komorovou drenáží nebo bez ní (Greenberg et al., 2022). Ve studii Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage – STICH I z roku 2005 byla porovnávána časná (provedená do 24 h) kraniotomie s evakuací akutního supratentoriálního SICH oproti medikamentózní terapii. Dobrý 6měsíční výsledný klinický stav byl dosažen u 26,1 % pacientů léčených chirurgicky vs. 23,8 % pacientů s medikamentózní terapií. V této studii byl navrhován přínos chirurgické terapie u povrchně uložených krvácení, celkově ale nebyl zjištěn signifikantní přínos chirurgické intervence u primárního outcome (Mendelow et al., 2005). Na tuto studii navázala studie Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Spontaneous Supratentorial Lobar Intracerebral Haematomas – STICH II z roku 2013, ve které byla porovnávána časná (provedená do 12 h) kraniotomie s evakuací akutního povrchně uloženého supratentoriálního SICH bez IVH oproti medikamentózní terapii. V této studii byl dobrý 6měsíční výsledný klinický stav dosažen u 41,4 % pacientů léčených chirurgicky vs. 37,8 % pacientů s medikamentózní terapií a opět tedy nebyl zjištěn signifikantní přínos chirurgické intervence u primárního outcome (Mendelow et al., 2013). Další neurochirurgickou léčebnou metodou zavedenou u pacientů se SICH se stala *minimálně invazivní chirurgická evakuace* ICH – tato metoda s využitím endoskopické nebo stereotaktické aspirace s použitím trombololytika nebo bez něj může být užitečná u pacientů se supratentoriální SICH o objemu > 20 až 30 ml s hodnotou GCS 5–12 ke snížení mortality ve srovnání s konzervativní terapií a místo konvenční kraniotomie ke zlepšení funkčních výsledků

Tab. 2. Sekundární prevence u pacientů se SICH. (Greenberg et al., 2022)

Kontrola tlaku krve	v dlouhodobé léčbě snížení TK _{syst} na 130 mm Hg a TK _{diast} na 80 mm Hg k zabránění recidivě ICH
	vyhnout se konzumaci velkého množství alkoholu ke snížení rizika arteriální hypertenze a rizika recidivy ICH
Antikoagulační terapie	včasné obnovení k prevenci tromboembolických komplikací u pacientů se stavy s vysokým rizikem tromboembolických příhod (např. s mechanickou chlopní nebo s dlouhodobou levokomorovou srdeční podporou)
	zvážit obnovení k prevenci tromboembolických příhod a snížení celkové mortality u pacientů s nevalvulární FS na základě zvážení přínosu a rizika za 7 až 8 týdnů po ICH
Protidestičková léčba	obnovení může být rozumné z hlediska prevence ischemických příhod na základě zvážení přínosu a rizika
Uzavření ouška levé síně	zvážit u pacientů s FS, kteří nejsou vhodní k antikoagulaci – ke snížení rizika tromboembolických příhod
Nesteroidní protizánětlivé léky	potenciálně škodlivé pravidelné dlouhodobé užívání z důvodu zvýšeného rizika vzniku ICH
Úprava životního stylu	změna životního stylu, včetně tréninku pod dohledem a poradenství ke zlepšení funkčního zotavení

FS – fibrilace síní; ICH – intracerebrální hemoragie; TK_{diast} – diastolický tlak krve; TK_{syst} – systolický tlak krve

(Greenberg et al., 2022). Ve studii Minimally Invasive Surgery Plus rt-PA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation – MISTIE III z roku 2019 byla porovnávána časná (provedená do 24 h) evakuace akutního supratentoriálního SICH o objemu ≥ 30 ml s využitím minimálně invazivní chirurgie metodou stereotaktické aspirace plus irigace alteplázou oproti medikamentózní terapii. Dobrý roční výsledný klinický stav, definovaný jako hodnota mRS 0–3, byl dosažen u 45 % pacientů léčených chirurgicky a u 41 % s medikamentózní terapií. Na základě výsledků této studie byl navrhován přínos chirurgické terapie při reziduálním objemu hematomu do 15 ml, celkově ale v této studii opět nebyl zjištěn signifikantní přínos chirurgické intervence u primárního outcome (Hanley et al., 2019). První skutečně pozitivní neurochirurgickou studií v této oblasti se tak stala studie Efficacy and Safety of Early Minimally Invasive Removal of Intracerebral Hemorrhage – ENRICH, jejíž výsledky byly publikovány recentně. V této studii

byla porovnávána časná (provedená do 24 h) chirurgická evakuace akutního supratentoriálního SICH (lobárního nebo v předních bazálních gangliích) s využitím minimálně invazivní parafascikulární chirurgie (minimally invasive parafascicular surgery; MIPS) oproti standardní medikamentózní terapii. Vstupní kritéria pro zařazení pacientů byla věk 18–80 let, objem ICH 30–80 ml, hodnota GCS 5–14 bodů, hodnota na škále National Institutes of Health Stroke Scale > 5 bodů, hodnota mRS před SICH 0–1 a zahájení intervence do 24 h (preferenčně do 8 h). Vylučovací kritéria byla sekundární příčina SICH na zobrazení cév (např. aneuryzma, arteriovenózní malformace), IVH s objemem > 50 % postranních komor, primární talamická nebo infratentoriální SICH, klinické známky herniace, antikoagulační terapie bez rychlé normalizace koagulace, nekorigovaná koagulopatie/porucha srážlivosti a pacienti bez přiměřeného očekávání uzdravení, se zavedením postupů „do not resuscitate“/komfortních opatření nebo

s očekávanou délkou života méně než 6 měsíců. U pacientů s neurochirurgickou intervencí oproti samotné medikamentózní terapii bylo signifikantně lepší vážené skóre disability po 180 dnech, a to především v podskupině pacientů s lobární hemoragií. Signifikantní benefit MIPS byl však přítomen i při zahrnutí krvácení v předních bazálních gangliích – celkově dosáhlo po 180 dnech dobrého výsledného klinického stavu, definovaného hodnotou mRS 0–3, 50,3 % operovaných pacientů oproti 41,0 % pacientů se standardní medikamentózní terapií. U operovaných pacientů byla také statisticky signifikantně nižší 30denní mortalita, a to 9,3 % vs. 18,0 % (Pradilla et al., 2024).

V oblasti sekundární prevence platí, že u pacientů se SICH, u nichž může riziko recidivy ICH usnadnit prognózu nebo rozhodování o léčbě, je vhodné do rozhodování zahrnout následující rizikové faktory recidivy ICH: lobární lokalizace původní ICH, vyšší věk, přítomnost, počet a lobární lokalizace mikrokrvácení na MR, přítomnost diseminované kortikální superficiální siderózy na MR, špatně kontrolovaná arteriální hypertenze, asijská nebo černošská rasa a přítomnost alel apolipoproteinu E $\epsilon 2$ nebo $\epsilon 4$. Opatření doporučená v sekundární prevenci u pacientů se SICH jsou uvedena v tabulce 2 (Greenberg et al., 2022).

Závěrem lze konstatovat, že péče o pacienty se SICH musí být komplexní. V akutní fázi se stává imperativem snaha o co nejrychlejší korekci arteriální hypertenze a zvrácení účinku antikoagulační terapie a do budoucna lze recentně očekávat dosažení lepšího výsledného klinického stavu u pacientů se supratentoriální (především lobární) SICH o objemu 30 až 80 ml, operovaných do 24 h s využitím MIPS.

LITERATURA

- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al.; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355–2365. doi: 10.1056/NEJMoa1214609.
- Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al.; ANNEXA-I Investigators. Andexanet for factor Xa inhibitor–associated acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1745–1755. doi: 10.1056/NEJMoa2313040.
- Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al.; American Heart Association/American Stroke Association. 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.
- Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al.; MISTIE III Investigators. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3rd trial. *Lancet*. 2019;393(10175):1021–1032. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30195-3.
- Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(4):891–897. doi: 10.1161/01.str.32.4.891. PMID: 11283388.
- Herzig R, Vlachová I, Urbánek K, et al. Výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů spontánních intracerebrálních a subarachnoidálních hemoragií v regionu Olomouce. Prospektivní studie 1998–2000. Část I.: Metabolické rizikové faktory. *Čes a slov Neurol Neurochir*. 2003;66/99(1):50–59.
- Li G, Lin Y, Yang J, et al.; INTERACT4 investigators; INTERACT4 Investigators. Intensive Ambulance-Delivered Blood-Pressure Reduction in Hyperacute Stroke. *N Engl J Med*.

- 2024;390(20):1862–1872. doi: 10.1056/NEJMoa2314741. Epub 2024 May 16. PMID: 38752650.
- Li Q, Zhang G, Xiong X, et al. Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2016;47(7):1777–1781. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013186.
- Lei C, Geng J, Chen C, Chang X. Accuracy of the blend sign on computed tomography as a predictor of hematoma growth after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(6):1705–1710. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.032.
- LP Ondexxya. [Cit. 25.6.2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_cs.pdf.
- LP Protamine sulfát LEO Pharma. [Cit. 26.11.2024]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#lecidva/0250292.

12. Ma L, Hu X, Song L, et al.; INTERACT3 Investigators. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10395):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00806-1.
13. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al.; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387-397. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X.
14. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al.; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397-408. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1.
15. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al.; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive bloodpressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375:1033-1043. doi: 10.1056/NEJMoa1603460.
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
17. Pradilla G, Ratcliff JJ, Hall AJ, et al.; ENRICH Trial Investigators. Trial of early minimally invasive removal of intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1277-1289. doi: 10.1056/NEJMoa2308440.
18. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 2/2010. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2010.
19. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 8/2010. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2010.
20. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 10/2012. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2012.
21. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 4/2015. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2015.
22. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 11/2015. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2015.
23. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 12/2020. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2020.
24. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 10/2021. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2021.