

Tabela 1. Poziom dowodu naukowego

Jakość dowodu	Definicja	Przykłady
Wysoka	Kiedy uznajemy, że oceniony w badaniach efekt interwencji jest bliski rzeczywistemu	Badania kliniczne z randomizacją, bez poważnych ograniczeń; dobrze zaplanowane badania obserwacyjne z bardzo dużymi efektami (lub innymi czynnikami wpływającymi na duże prawdopodobieństwo wiarygodności)
Średnia	Średnie przekonanie co do prawdziwości uzyskanego efektu: prawdopodobnie oceniony efekt interwencji jest bliski rzeczywistemu, lecz istnieje możliwość, że może się znacznie różnić	Badania kliniczne z randomizacją, z poważnymi ograniczeniami; dobrze zaplanowane badania obserwacyjne z dużymi efektami
Niska	Ograniczone przekonanie co do efektu: oceniony efekt interwencji może się znacznie różnić od rzeczywistego	Badania kliniczne z randomizacją, z bardzo poważnymi ograniczeniami; badania obserwacyjne umiarkowanej jakości lub bez poważnych ograniczeń
Bardzo niska	Nie można mieć przekonania co do ocenionego efektu interwencji: możliwe, że oceniony efekt jest znacząco różny od rzeczywistego	Badania kliniczne z randomizacją, z bardzo poważnymi ograniczeniami i niejednorodnymi wynikami; badania obserwacyjne z poważnymi ograniczeniami (np. serie lub opisy przypadków)

Tabela 2. Siła zaleceń

Poziom zalecenia	Definicja
silny na korzyść interwencji	Korzyści z interwencji przewyższają niekorzystny efekt
słaby na korzyść interwencji	Korzyści z interwencji prawdopodobnie przewyższają niekorzystny efekt, lecz istnieje co do tego znacząca niepewność
słaby przeciwko interwencji	Niekorzystne efekty interwencji prawdopodobnie przewyższają korzyści, lecz istnieje co do tego znacząca niepewność
silny przeciwko interwencji	Niekorzystne efekty interwencji przewyższają korzyści

Wprowadzenie

Postępowanie z pacjentem, który doznał krwotoku do mózgu, jest w wielu punktach tożsame z postępowaniem w udarze niedokrwiennym mózgu (UNM). Dlatego w niniejszym rozdziale przedstawione zostały przede wszystkim sytuacje kliniczne specyficzne dla krwotoków, w tym odmienności standardów terapeutycznych. W pozostałych sytuacjach należy stosować ogólne zasady postępowania opisane w odpowiednich rozdziałach.

Co roku w całym świecie ostry krwotok śródmózgowy (ICH) dotyka ponad 5 milionów ludzi, spośród których około 3 miliony osób umiera [Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al.; Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and GBD Stroke Experts Group. 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 Health* 2013; 1(5): e259–e281]. ICH jest szczególnie powszechny w Azji, zwłaszcza Japonii i Chinach, oraz w Afryce, gdzie stanowi aż 20–33% wszystkich udarów [Tsai C-F, Thomas B, Sudlow CLM (2013) Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology* 81:264–272], podczas gdy u osób rasy kaukaskiej, 9–15% udarów [Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V (2009) Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 8:355–369].

Częstość występowania ICH gwałtownie wzrasta wraz z wiekiem i biorąc pod uwagę to tylko kryterium można by uznać, że zapadalność na ICH będzie w przyszłości rosła. Dane epidemiologiczne, choć nieliczne, sugerują jednak dwojakie trendy zachorowalności na ICH na świecie. W krajach rozwijających się notuje się jej umiarkowany spadek, co prawdopodobnie wiąże się z efektywniejszym leczeniem nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka, podczas gdy w krajach rozwiniętych zachorowalność na ICH utrzymuje się na stałym poziomie lub nieznacznie rośnie.

W ujęciu globalnym częstość występowania ICH zmniejszyła się w ostatniej dekadzie o 3,3% [GBD 2019 Risk Factors Collaborators. **Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories. 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.** *Lancet.* 2020;396(10258):1223-1249], jednak aktualne szacunki przewidują znaczny wzrost częstości występowania ICH w Europie, z poważnymi konsekwencjami dla systemów opieki zdrowotnej i społeczeństwa [Wafa HA, Marshall I, Wolfe CDA, et al. **Burden of intracerebral haemorrhage in Europe: forecasting incidence and mortality between 2019 and 2050.** *Lancet Reg Health Eur* 2024; 38: 100842].

ICH charakteryzuje się gorszym rokowaniem niż UNM. Choć śmiertelność z powodu ICH spadła o 17,6% od 2010 roku [GBD 2019 Risk Factors Collaborators. **Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories. 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.** *Lancet.* 2020;396(10258):1223-1249], ICH jest nadal powiązany ze znacznie większą liczbą przedwczesnych zgonów, a także znacznie większym odsetkiem chorych z trwałą niepełnosprawnością niż UNM.

Stan co piątego pacjenta z ICH ulega gwałtownemu pogorszeniu w pierwszych godzinach od wystąpienia objawów [268–271 wytyczne 2019]. Szanse przeżycia hospitalizacji wynoszą około 75%, przeżycia pierwszego roku od zachorowania - niespełna 50%, a pierwszych 5 lat od zachorowania – niespełna 30% [6, 272 wytyczne 2019]. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka zgonu po wystąpieniu ICH są: starszy wiek, głębsze zaburzenia świadomości w momencie przyjęcia do szpitala, większa objętość ogniska krwotocznego, obecność krwi w układzie komorowym oraz lokalizacja krwotoku w strukturach głębokich mózgu lub podnamiotowa [6, 272, 273 wytyczne 2019]. Silnie negatywny wpływ na krótkoterminowe rokowanie ma również stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych (OAC), zwłaszcza antagonistów witaminy K (VKA) [274 wytyczne 2019]. Spośród kilku narzędzi wspomagających ocenę rokowania po krwotoku najpowszechniej stosowane są skale *Intracerebral Hemorrhage score* (ICH score; 0–6 pkt.), która uwzględnia wiek pacjenta, poziom świadomości, rozległość i lokalizację krwotoku oraz obecność krwi w układzie komorowym [6, 275 wytyczne 2019], a także nowszy wariant tejże skali o nazwie *max-ICH score* (0–10 pkt.) [276 wytyczne 2019], która zamiast poziomu świadomości bierze pod uwagę ciężkość deficytu neurologicznego mierzoną w skali NIHSS, stosowanie antykoagulantów, a nadto bardziej szczegółowo traktuje wiek pacjenta [275, 276 wytyczne 2019]. Należy jednak zaznaczyć, że skale te zapewniają ogólną miarę ciężkości krwotoku, ale nie powinny być stosowane jako jedyna podstawa do ograniczenia zabiegów podtrzymujących życie.

Roczne ryzyko nawrotu ICH jest zróżnicowane. Globalnie jest zbliżone do ryzyka wystąpienia UNM i wynosi około 2%, jednak występują znaczne różnice w zależności od lokalizacji ICH (najwyższe ryzyko nawrotu ICH dla podtypów płatowych – do 9%) [Poon MT et al. **Long-term prognosis after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2014; 85(6): 660-667].

Najistotniejszymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka ICH są: nadciśnienie tętnicze (NT), brak regularnej aktywności fizycznej, otyłość brzuszna, niskie spożycie warzyw i owoców, palenie papierosów, nadmierne spożywanie soli i alkoholu [O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonekowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. **Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet.** 2010 Jul 10;376(9735):112-23][O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. **On behalf of the INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Lancet.** 2016;388:761–775].

NT to najsilniejszy pojedynczy populacyjny czynnik ryzyka ICH. Szacunkowo ponad 60% ICH jest związane z NT, a wiele z przytoczonych pozostałych czynników ryzyka ICH także pośrednio indukuje podwyższone i wahające się wartości ciśnienia tętniczego, przyczynia się do zwiększenia stopnia jego zmienności, cechy stanowiącej czynnik ryzyka niezależny od wartości średnich [de Havenon A, Fino NF, Johnson B, Wong KH, Majersik JJ, Tirschwell D, Rost N. **Blood pressure variability and cardiovascular outcomes in patients with prior stroke: a secondary analysis of PROFESS. Stroke.** 2019;50:3170– 3176].

Wartości ciśnienia tętniczego są logarytmicznie liniowo powiązane z ryzykiem ICH, także udaru nawrotowego, zresztą nie tylko rzeczonego krwotocznego [Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M (1998) **Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. Stroke** 29:1806–1809], ale i niedokrwiennego [Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group (1998) **Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Lancet** 352:1801–1807, Lawes CMM, Rodgers A, Bennett DA et al (2003) **Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens** 21:707–716], już od wartości >115/75 mm Hg. Oznacza to zatem, że już wartości ciśnienia uznawane za wysokie prawidłowe (120–139/80–89 mm Hg) są związane z większym ryzykiem ICH. U osób z NT względne ryzyko ICH jest 2–3 razy wyższe niż u osób bez NT [Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A (2003) **Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. Stroke** 34:2060–2065]. Wysokie ciśnienie krwi jest znacznie silniejszym predyktorem ICH u młodszych osób dorosłych niż u osób starszych [Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al (2014) **Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1 · 25 million**

people. Lancet 383:1899–1911]. Współczynnik umieralności z powodu udaru także rośnie wraz ze wzrostem BP, już od wartości 120/80 mm Hg, w porównaniu z wartościami niższymi. Zgodnie z wynikami badania ponad 400 tys. (430 977) dorosłych w wieku od 30 lat do 79 lat w Chinach, w których 5168 zgonów z powodu udaru mózgu wystąpiło w medianie okresu obserwacji wynoszącej 10 lat, współczynnik umieralności z powodu udaru na 100 000 osobolat w podgrupach ciśnienia tętniczego wyniósł 39 przy optymalnym ciśnieniu (<120/80 mm Hg), 154 przy ciśnieniu prawidłowym bądź ciśnieniu prawidłowym wysokim (120–139/80–89 mm Hg), 283 w izolowanym nadciśnieniu skurczowym (≥ 140 / < 90 mm Hg), 82 w izolowanym nadciśnieniu rozkurczowym (<140/ ≥ 90 mm Hg) i 375 w przypadku nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego ($\geq 140/90$ mm Hg). Dla wszystkich kategorii ciśnienia wyższego niż optymalne (<120/80 mm Hg) współczynniki śmiertelności były wyższe w przypadku udaru krwotocznego niż udaru niedokrwiennego [Guo J, Lv J, Guo Y, Bian Z, Zheng B, Wu M, Yang L, Chen Y, Su J, Zhang J, et al; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. **Association between blood pressure categories and cardiovascular disease mortality in China. PLoS One. 2021;16:e0255373. doi: 10.1371/journal.pone.0255373].**

Korzystny wpływ terapii hipotensyjnej w profilaktyce wtórnej u pacjentów po przebytym ICH wykazano w badaniu PROGRESS, w którym 4-letnie względne ryzyko wystąpienia udaru mózgu w grupie leczonej perindoprylem i indapamidem było o 50% niższe w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [278 wytyczne 2019]. Należy podkreślić, że przerwa w leczeniu hipotensyjnym również wiąże się ze znacznie większym ryzykiem ICH [Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA (1998) **Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Hypertension 31:1223–1229].**

Znaczna większość (65–80%) samoistnych ICH powstaje w wyniku pęknięcia uszkodzonych małych naczyń mózgowych (SVD). Dwie główne formy choroby małych naczyń mózgowych to: (1) arterioloskleroza, wzgl. lipohialinoza, związana przede wszystkim, choć nie wyłącznie z NT i obejmująca głównie głębokie perforatory oraz (2) mózgowa angiopatia amyloidowa (CAA), charakteryzująca się postępującym odkładaniem β -amyloidu w naczyniach oponowych i korowych oraz perforatorach podkorowych [Pantoni L. **Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2010 Jul;9(7):689-701].**

Warto zaznaczyć, że patologie małych naczyń leżące u podstaw ICH są również powiązane ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu. Obok zmian krwotocznych zarówno arterioloskleroza jak i CAA powodują u większości chorych równoległe zmiany niedokrwiennie w korze i istocie białej, co podkreśla złożoność i znaczenie równoważenia ryzyka korzyści leczenia przeciwwazopresyjnego.

Do innych ważnych przyczyn związanych z ICH, ale niewykluczających pozostałych patologii, należą: tętniaki naczyń mózgowych, malformacje tętniczo-żyłne (AVM), przetoki tętniczo-żyłne opony twardej (DAVF), malformacje jamiste, czynniki jatrogenne (OAC, a w mniejszym stopniu również leki przeciwplatekcyjne, fibrynolityczne i sympatykomimetyczne, kokaina, amfetamina), koagulopatie, marskość wątroby, przewlekła choroba nerek, nowotwory, zespół odwracalnego skurczu naczyń mózgowych (*reversible cerebral vasoconstriction syndrome*, RCVS), choroba

moyamoya, zapalenie naczyń mózgowych, choroby małych naczyń mózgowych uwarunkowane genetycznie, infekcyjne zapalenie wsierdza, zakrzepica układu żylny-zatokowego mózgu, endometrioza mózgowa oraz nadciśnienie indukowane ciążą.

W około 10–20% przypadków ICH nie udaje się zidentyfikować żadnej przyczyny przy obecnie dostępnych narzędziach diagnostycznych (ICH kryptogenne). Odsetek ten zależy od zakresu badań, w tym rodzaju, częstotliwości i czasu wykonania obrazowania mózgu i naczyń [Malhotra K, Zompola C, Theodorou A, et al. **Prevalence, characteristics, and outcomes of undetermined intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2021;52(11):3602-3612**].

ICH związane z arteriolosklerozą (określane często w uproszczeniu również jako „ICH związane z NT”) jest zlokalizowane zwykle w głębokich strukturach mózgu (np. jądra podstawy mózgu, wzgórze, istota biała, most, mózdzek), chociaż może też zajmować obszary podkorowe [Mizukami M, Kin H, Araki G, Mihara H, Yoshida Y (1976) **Surgical treatment of primary intracerebral hemorrhage - part 1: new angiographical classification. Stroke 7:30–36**]. Odsetek ICH związanych z NT waha się od 50% do 70% w starszych badaniach i od 35% do 54% w nowszych badaniach ze względu na dostępność nowoczesnych narzędzi neuroobrazowania umożliwiających diagnostykę innych przyczyn ICH.

CAA, charakteryzująca się zaburzeniami funkcji i kruchością średnich i małych naczyń kory i opony miękkiej, może odpowiadać za 30–40% wszystkich krwotoków do mózgu (zwłaszcza krwotoków płatowych, których obraz radiologiczny przypomina ślady odcisniętych na sklepiści palców i którym towarzyszy wynaczynienie krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej w populacji osób powyżej 50 r.ż.) [279, 280 **wytyczne 2019**][Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):714-725]

Przebieg kliniczny ICH na tle CAA jest odmienny niż ICH zlokalizowanych w głębokich strukturach mózgu i charakteryzuje się wyższym ryzykiem nawrotu ICH (7,4–9%/rok [Poon MT et al. **Long-term prognosis after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(6): 660-667**], zwłaszcza w obecności syderozy korowej vs 1,1%/rok w przypadku ICH niezwiązanego z CAA [Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, Baron JC, et al. **Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis. Neurology. 2017;89:820–829**] oraz szybszą progresją zaburzeń funkcji poznawczych i rozwoju otępienia.

Stwardnienie małych tętnic przeszywających (arteriolosklerozą), CAA oraz zaburzenia hemostazy są głównymi przyczynami ICH u osób starszych. Arteriolosklerozą wydaje się przeważać stosunkowo w populacji azjatyckiej, a CAA – w populacji zachodniej [Yakushiji Y, Tanaka J, Wilson D, Charidimou A, Noguchi T, Kawashima M, et al. **Proportion of intracerebral haemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy in the East and West: Comparison between single hospital centres in Japan and the United Kingdom. J Neurol Sci.** 2020;416:117037].

Patologie makronaczyniowe, choroby żyłne, stosowanie substancji sympatykomimetycznych, w tym m.in amfetaminy, kokainy, heroiny, związane są z ICH u młodszych pacjentów [**Meretoja A, Strbian D, Putaala J et al (2012) SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. Stroke 43:2592–259**][**Yeh S-J, Tang S-C, Tsai L-K, Jeng J-S (2014) Pathogenetical subtypes of recurrent intracerebral hemorrhage: designations by SMASH-U classification system. Stroke 45:2636–2642**].

W patologii wielu ICH czynniki ryzyka i mechanizmy współistnieją, np. CAA zwiększa ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego u chorych leczonych przeciwkrzepliwe lub trombolitycznie. Podobnie w przypadku lokalizacji płatowych ICH u osób starszych CAA rzadko jest jego jedyną przyczyną, zwykle wchodzi w skład zespołu komponentów, np. złożonego z NT i leczenia przeciwkrzepliwego. Z kolei u młodszych osób z ICH zlokalizowanym w obszarze jąder podstawnych standardowo rozważyć należy diagnostykę w kierunku małych, położonych głęboko wad strukturalnych/ malformacji naczyniowych (AVM, naczyniak jamisty), tym bardziej, że leczenie chirurgiczne może ograniczyć ryzyko nawrotu ICH [**Kobayashi H, Ogura T, Kowata K, Nakajima M, Ohmori S, Kurita H. Deep Ganglionic Intracerebral Hemorrhage Due to Cavernous Malformation Mimicking Hypertensive Hemorrhage: A Report of Two Cases. Cureus. 2023 Mar 21;15(3):e36448**].

Szczegóły dotyczące zasad prowadzenia diagnostyki neuroobrazowej znajdują się w sekcji „**Neuroobrazowanie w ICH**”.

Obraz kliniczny krwotoku zależy od wielkości, lokalizacji oraz szybkości powiększania się ogniska krwotocznego [**281, 282 wytyczne 2019**].

Biorąc pod uwagę dynamiczny charakter choroby, zagrażające powikłania wczesne/późne, niepewne rokowanie, pacjenci z ICH powinni być hospitalizowani na oddziale udarowym (OU) lub oddziale intensywnego nadzoru neurologicznego (NICU, *neuro-intensive care unit*). Badanie obserwacyjne obejmujące 10 811 pacjentów z ICH, którzy nie byli w śpiączce i nie wymagali wentylacji mechanicznej, wykazało, że hospitalizacja w OU/NICU (vs. oddział intensywnej terapii/oddział ogólny) poprawiała rokowanie (stan funkcjonalny) i zmniejszała ryzyko zgonu w tej grupie pacjentów [**Ungerer MN, Ringleb P, Reuter B, Stock C, Ippen F, Hyrenbach S, Bruder I, Martus P, Gumbinger C; AG Schlaganfall. Stroke unit admission is associated with better outcome and lower mortality in patients with intracerebral hemorrhage. Eur J Neurol. 2020;27:825–832**].

W metaanalizie badań z randomizacją wykazano, że leczenie na OU w porównaniu z hospitalizacją na oddziale ogólnym zmniejsza względne ryzyko zgonu o 27% oraz względne ryzyko zgonu lub niesprawności o 21% [**283 wytyczne 2019**].

W przypadku pacjentów z ostrymi objawami udaru ICH wstępna ocena powinna obejmować ustalenie czasu wystąpienia, zastosowanie wszelkich leków przeciwzakrzepowych, badanie fizykalne z uwzględnieniem algorytmu ABCDE (drogi oddechowe, oddychanie, krążenie, niepełnosprawność, ekspozycja) i szybkie neuroobrazowanie.

Oprócz rutynowych badań laboratoryjnych należy wykonać testy układu krzepnięcia, w tym czas trombinowy, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*international normalized ratio*, INR), czas częściowej tromboplastyny aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), a także oznaczyć poziom aktywności anty-IIa, bądź anty-Xa, jeśli jest szybko dostępny, naturalnie u pacjentów przyjmujących bezpośrednio doustne leki przeciwkrzepliwe (DOAC). Pomocne w określaniu etiologii mogą być również badania toksykologiczne.

Po ustabilizowaniu stanu pacjenta i potwierdzeniu diagnozy należy szybko rozpocząć opiekę specyficzną dla ICH.

Główne cele terapii ICH obejmują: (1) zmniejszanie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi; (2) odwrócenie działania leku przeciwzakrzepowego; (3) usuwanie krwi powodującej uszkodzenia mechaniczne z powodu kompresji, ale także zapobiegania akceleracji skutków stanu zapalnego i toksyczności produktów rozpadu krwi w tkance.

Neuroobrazowanie w ICH

Najpoważniejszymi wczesnymi powikłaniami ICH są: narastanie objętości ogniska krwotocznego (ang. *hematoma expansion*, HE), rozprzestrzenienie się krwawienia do układu komorowego z wytworzeniem wodogłowia oraz obrzęk mózgu.

HE jest czynnikiem ryzyka pogorszenia stanu neurologicznego (ang. *neurological deterioration*, ND) oraz złego rokowania [Al-Shahi Salman R, Frantzi J, Lee RJ, et al. **Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data [published correction appears in Lancet Neurol. 2018 Nov;17(11):933]** Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. **Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006;66:1175–1181]** i dotyczy co trzeciego pacjenta, u którego wstępne badanie neuroobrazowe wykonano w ciągu pierwszych 6 godzin od zachorowania [Morotti A, Boulouis G, Dowlathshahi D, et al. **Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention. Lancet Neurol. 2023;22(2):159-171]**. W jednym z badań obserwacyjnych obejmującym 103 pacjentów z ICH, u których wykonano wyjściowe badanie tomografii komputerowej (TK) w ciągu 3 godzin od zachorowania i powtórzono badanie po 1 godzinie i 20 godzinach, wykazano, że HE wystąpiło u 26% pacjentów po 1 godzinie i u dodatkowych 12% w badaniu TK po 20 godzinach [Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. **Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke. 1997;28:1–5]**. HE po 24 godz. jest rzadkie [Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. **Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. Stroke. 1996;27:1783–1787]**, a decyzja o wykonaniu kolejnego (>24 godz.) badania TK powinna wynikać z ewentualnej zmiany stanu neurologicznego pacjenta [Maas MB, Rosenberg

NF, Kosteva AR, Bauer RM, Guth JC, Liotta EM, Prabhakaran S, Naidech AM. **Surveillance neuroimaging and neurologic examinations affect care for intracerebral hemorrhage. Neurology. 2013;81:107–112]**, stąd wskazuje się na wysoką wartość oceny klinicznej w tej grupie pacjentów.

HE istotne klinicznie, definiowane jako wzrost objętości krwaka o 33% lub 12,5 ml, charakteryzuje się ok. 80% wartością predykcyjną dodatnią dla istotnej niesprawności lub zgonu [Morotti A, Boulouis G, Dowlatshahi D, et al. **Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention. Lancet Neurol. 2023;22(2):159-171]**[Dowlatshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, et al. **Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. Neurology 2011; 76: 1238-44]**[Morotti A, Boulouis G, Nawabi J, et al. **Association between hematoma expansion severity and outcome and its interaction with baseline intracerebral hemorrhage volume. Neurology 2023; 101(16): e1606-e1613]**.

Predyktory HE, oprócz przesłanki czasowej (tj. czas od zachorowania do wykonania badania neuroobrazowego), to stosowanie leków przeciwzakrzepowych (ryzyko mniejsze dla DOAC niż VKA [Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. **Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. JAMA Neurol. 2016;73(2):169-177]**), zła kontrola ciśnienia tętniczego oraz markery neuroobrazowe na podstawie badania TK bez środka kontrastowego i angio-TK. Wśród markerów neuroobrazowych w TK bez podania kontrastu najważniejszym czynnikiem ryzyka HE jest wyjściowa objętość krwawienia w korelacji z czasem od wystąpienia pierwszych objawów [Al-Shahi Salman R, Frantzijs J, Lee RJ, et al. **Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data [published correction appears in Lancet Neurol. 2018 Nov;17(11):933]**. Ponadto predyktorami HE i złego rokowania na podstawie TK bez kontrastu są: **nieregularny kształt krwaka**, **objaw wyspy** (ang. *island sign*; ≥ 3 ogniska krwotoczne odseparowane od głównej objętości krwaka), **heterogenna gęstość krwaka**, **objaw czarnej dziury** (ang. *black hole sign*), **objaw wiru** (ang. *swirl sign*), *blend sign* [Morotti A, Arba F, Boulouis G, Charidimou A. **Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: A meta-analysis. Neurology. 2020;95(14):632-643]**[Arba F, Rinaldi C, Boulouis G, Fainardi E, Charidimou A, Morotti A. **Noncontrast Computed Tomography Markers of Cerebral Hemorrhage Expansion: Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. Int J Stroke. Published online November 29, 2021]**. Dodatkowych informacji dostarcza badanie angio-TK z oceną wynacznienia kontrastu w obrębie krwawienia, tzw. objaw plamki (ang. *spot sign*), występujący u >20% pacjentów z ICH, charakteryzujący się czułością ok. 57% dla HE [Phan TG, Krishnadas N, Lai VWY, et al. **Meta-Analysis of Accuracy of the Spot Sign for Predicting Hematoma Growth and Clinical Outcomes. Stroke. 2019;50(8):2030-2036]**.

Metaanaliza 77 badań, obejmujących łącznie 5435 pacjentów z ICH, wykazała, że czas od wystąpienia objawów do wykonania pierwszego badania neuroobrazowego, wyjściowa objętość krwawienia oraz stosowanie leków przeciwplatekcyjnych i przeciwkrzepliwych przed zachorowaniem, były niezależnymi predyktorami HE, zaś uwzględnienie angiograficznego objawu plamki dodatkowo zwiększało moc predykcyjną takiego modelu [Al-Shahi Salman R, Frantzias J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, Goldstein JN, Mayer SA, Steiner T, Wang X, et al; VISTA-ICH Collaboration; ICH Growth Individual Patient Data Meta-Analysis Collaborators. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2018;17:885–894].

Obecność ww. markerów neuroobrazowych związanych z HE powinna stanowić przyczynek do intensywnego monitorowania stanu ogólnego i neurologicznego pacjenta i leczenia.

Obrzęk mózgu występuje zarówno w fazie ostrej, jak i podostrej ICH, osiągając swoje maksimum w 7–12 dobie od zachorowania [Staykov D, Wagner I, Volbers B, Hauer EM, Doerfler A, Schwab S, Bardutzky J. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2625-9][Venkatasubramanian C, Mlynash M, Finley-Caulfield A, Eyingorn I, Kalimuthu R, Snider RW, Wijman CA. Natural history of perihematoma edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2011 Jan;42(1):73-80]. Metody neuroobrazowe wykorzystywane w ocenie nasilenia obrzęku mózgu to TK i rezonans magnetyczny (MRI).

Uwzględnienie powyższych markerów w kompleksowej ocenie kliniczno-radiologicznej pacjenta z ICH powinno być podstawą wnioskowania na temat sposobu oraz częstotliwości monitorowania pacjenta i określenia rokowania chorego.

Metody neuroobrazowe wykorzystywane w diagnostyce ICH.

Metodami z wyboru w diagnostyce ICH są TK i MRI z wykorzystaniem sekwencji T2*-GRE (*echo-planar gradient echo*) i SWI (*susceptibility-weighted imaging*) [Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2008 Mar;7(3):256-67][Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2004;292:1823–1830][Romanova AL, Nemeth AJ, Berman MD, Guth JC, Liotta EM, Naidech AM, Maas MB. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for identification and quantification of intraventricular hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:2036–2040], charakteryzujące się podobną, wysoką dokładnością w wykrywaniu ICH w fazie nadostrej krwawienia [Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2004;292:1823–1830][Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M,

Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, et al; Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. Stroke. 2004;35:502–506] **Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, Warach S. MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset. Stroke. 1999;30:2263–2267].** Badania prospektywne **[Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. JAMA. 2004;292:1823–1830]** **Romanova AL, Nemeth AJ, Berman MD, Guth JC, Liotta EM, Naidech AM, Maas MB. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for identification and quantification of intraventricular hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:2036–2040]** wskazują na przewagę MRI nad TK w kontekście wykrywania ICH w fazie przewlekłej, a także niewielkich krwawień śródkomorowych (IVH, *intraventricular hemorrhage*), które mogą dotyczyć nawet do 50–60% pacjentów z ICH **[Maas MB, Nemeth AJ, Rosenberg NF, Kosteva AR, Prabhakaran S, Naidech AM. Delayed intraventricular hemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage. Neurology. 2013 Apr 2;80(14):1295-9].**

Wśród klinicznych i neuroobrazowych cech sugerujących krwawienie na tle arteriopatii nadciśnieniowej wyróżniamy: lokalizację ICH (ew. mikrokrwotoków mózgowych) w obszarze jąder podstawy, wzgórza, jąder mózdzku czy też pniu mózgu; wykładniki choroby małych naczyń mózgowych w badaniu MRI; wywiad NT i/lub objawy uszkodzeń narządowych typowych dla NT; wiek >65 r.ż.

Dedykowanym narzędziem diagnostycznym dla pacjentów z podejrzeniem CAA jest badanie MRI, szczególnie sekwencje T2*-GRE i SWI, pozwalające uwidocznąć typowe zmiany neuroobrazowe w tej grupie pacjentów: krwawienia płatowe [ICH; mikrokrwotoki mózgowe (CMB); korowa syderoza powierzchniowa (cSS); krwawienie podpajęczynówkowe na sklepiści (tzw. convex SAH, cSAH)], wykładniki uszkodzenia istoty białej (poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe w ośrodku półokrągłym lub zmiany hiperintensywne istoty białej) **[Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. Lancet Neurol. 2022;21(8):714-725].**

Diagnostyki z wykorzystaniem angiografii/wenografii TK/MRI wymagają przede wszystkim pacjenci, u których istnieje uzasadnione podejrzenie odpowiedzialnej za krwotok przyczyny makronaczyniowej (AVM, tętniak, DAVF, naczyniak jamisty, zakrzepica zatok żylnych mózgowia). Wczesne rozpoznanie przyczyny makronaczyniowej jest kluczowe z uwagi na potencjalne ryzyko ponownego krwawienia, zwłaszcza w przypadku malformacji tętniczo-żylnych czy tętniaków **[Delgado Almandoz JE, Jagadeesan BD, Moran CJ, Cross DT 3rd, Zipfel GJ, Lee JM, Romero JM, Derdeyn CP. Independent validation of the secondary**

intracerebral hemorrhage score with catheter angiography and findings of emergent hematoma evacuation. *Neurosurgery*. 2012;70:131–140].

Szczególną czujność diagnostyczną należy zachować u pacjentów z ICH płatowym <70 r.ż, ICH w strukturach głębokich/tylnej jamie <45 r.ż, ICH w strukturach głębokich/tylnej jamie w wieku 45–70 lat bez wywiadu nadciśnienia tętniczego [Hilkens NA, van Asch CJJ, Werring DJ, Wilson D, Rinkel GJE, Algra A, Velthuis BK, de Kort GAP, Witkamp TD, van Nieuwenhuizen KM, et al; DIAGRAM Study Group. Predicting the presence of macrovascular causes in non-traumatic intracerebral haemorrhage: the DIAGRAM prediction score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:674–679][van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, Algra A, de Kort GA, Witkamp TD, de Ridder JC, van Nieuwenhuizen KM, de Leeuw FE, Schonewille WJ, et al; DIAGRAM Investigators. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ*. 2015;351:h5762].

Ponadto następujące cechy radiologiczne mogą wskazywać na wtórną przyczynę krwawienia: wczesny obrzęk mózgowia nasilony w stopniu nieproporcjonalnym do wyjściowego krwawienia, ICH w tętniczym obszarze unaczynienia sugerujący transformację krwotoczną UNM, krwotok wieloogniskowy, izolowane krwawienie śródkomorowe [Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, Hemphill JC 3rd, Johnson R, Keigher KM, Mack WJ, Mocco J, Newton EJ, Ruff IM, Sansing LH, Schulman S, Selim MH, Sheth KN, Sprigg N, Sunnerhagen KS; 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 Jul;53(7):e282–e361].

Badanie DIAGRAM [DIagnostic Angiography to Find Vascular Malformations] wykazało, że wykonując tylko badanie angio-TK, przyczynę makronaczyniową krwawienia rozpoznano u 17% pacjentów [u 23% wykorzystując łącznie badania angio-TK/MRI i klasyczną arteriografię mózgową czteronaczyniową (DSA, *digital subtraction angiography*)], a młodszy wiek (≤ 50 r.ż), lokalizacja krwotoku (struktury głębokie/krwawienie płatowe/tylna jama), brak wykładników choroby małych naczyń mózgowych w neuroobrazowaniu, a także wynik angio-TK (wynaczenie kontrastu) były niezależnymi predyktorami przyczyny makronaczyniowej krwawienia [van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, Algra A, de Kort GA, Witkamp TD, de Ridder JC, van Nieuwenhuizen KM, de Leeuw FE, Schonewille WJ, et al; DIAGRAM Investigators. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ*. 2015;351:h5762] – tzw. DIAGRAM (TK)/DIAGRAM+ (TK+angio-TK) *prediction score*.

W powyższych sytuacjach klinicznych, gdy diagnostyka metodami nieinwazyjnymi (angio/veno-TK/MRI) jest negatywna w kontekście przyczyny makronaczyniowej, przy silnym podejrzeniu tejże, zasadne jest wykonanie DSA, która pozostaje złotym standardem w diagnostyce przyczyn makronaczyniowych ICH [Hilkens NA, van Asch CJJ, Werring DJ, Wilson D, Rinkel GJE, Algra A, Velthuis BK, de Kort GAP, Witkamp TD, van Nieuwenhuizen KM, et al; DIAGRAM Study Group. Predicting the presence of macrovascular causes in non-traumatic intracerebral haemorrhage: the DIAGRAM prediction score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:674–679].

Izolowane IVH, przy braku krwotoku miąższowego, jest wskazaniem do wykonania DSA celem wykluczenia przyczyn makronaczyniowych krwawienia. Przegląd systematyczny obejmujący 16 badań i 209 pacjentów z izolowanym IVH, wykazał, że przyczynę makronaczyniową krwawienia rozpoznano u 58% pacjentów, u których wykonano DSA [Hilkens NA, van Asch CJ, Rinkel GJ, Klijn CJ. Yield of angiographic examinations in isolated intraventricular hemorrhage: a case series and systematic review of the literature. *Eur Stroke J*. 2016;1:288–293].

Należy podkreślić, że w obliczu negatywnej detalicznej diagnostyki w kontekście przyczyny mikronaczyniowej i przy negatywnym pierwszym badaniu DSA, należy rozważyć wykonanie powtórnego badania w terminie 3–6 miesięcy.

W przypadku malformacji naczyniowych o niskim przepływie (np. naczynek jamisty), krwotoków do guza, a także w kontekście oceny wykładników choroby małych naczyń mózgowych czy też diagnostyki mózgowej angiopatii amyloidowej optymalną techniką diagnostyczną jest MRI. Szczególnie wartościowe są sekwencje T2*-GRE i SWI, pozwalające na uwidocznienie CMB (zarówno zlokalizowanych w strukturach głębokich – tradycyjnie wiązanych z arteriopatią nadciśnieniową, jak i tych zlokalizowanych płutowo – charakterystycznych dla CAA) lub cSS, istotnych dla prognozowania ryzyka ICH w przyszłości.

Leczenie ostrej fazy udaru krwotocznego

Postępowanie terapeutyczne w ostrej fazie ICH, analogicznie jak w przypadku UNM, powinno być rozpoczęte jak najszybciej i prowadzone równolegle z procesem diagnostycznym. Do podstawowych strategii w leczeniu ICH zalicza się:

- leczenie farmakologiczne ogólne;
- profilaktykę oraz leczenie powikłań neurologicznych (wtórne krwawienia, obrzęk mózgu z uciskiem sąsiadujących struktur mózgowych, napady padaczkowe) i ogólnoustrojowych (m.in. zachłystowe zapalenie płuc i inne zakażenia, odleżyny, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna);
- leczenie operacyjne;
- wczesną rehabilitację;
- wczesną wtórną profilaktykę udaru.

Ze względu na wysokie ryzyko HE, powtórnego krwawienia oraz narastania obrzęku mózgu wszyscy chorzy w pierwszych dniach po wystąpieniu ICH powinni być poddani częstej (4–6 ×/dobę), szczegółowej ocenie klinicznej.

Postępowanie ogólne

Wyniki badań obserwacyjnych pokazują, że podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (>140/90 mm Hg) obserwowane są u około 80% pacjentów z ICH [284 wytyczne 2019]. W większości przypadków na przestrzeni kolejnych dni dochodzi do samoistnej redukcji ciśnienia tętniczego lub nawet jego normalizacji [284, 290 wytyczne 2019]. Niemniej, wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi w początkowym okresie ICH w sposób ewidentny podnoszą ryzyko HE, pogorszenia stanu neurologicznego i zgonu [284 wytyczne 2019].

HE jest główną przyczyną gorszych wyników leczenia (patrz – „Neuroobrazowanie w ICH”). Unikanie HE jest ważnym celem strategii leczenia. Wykazano, że terapeutyczne obniżenie ciśnienia tętniczego w ostrej fazie ICH prowadzi do umiarkowanego zmniejszenia HE [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(25): 2355–2365**][Leasure AC, Qureshi AI, Murthy SB, et al. **Association of intensive blood pressure reduction with risk of hematoma expansion in patients with deep intracerebral hemorrhage. JAMA Neurol 2019; 76(8): 949–955**] i otaczającego obrzęku u pacjentów z ICH zlokalizowanym w strukturach głębokich [Leasure AC, Qureshi AI, Murthy SB, et al. **Intensive blood pressure reduction and perihematoma edema expansion in deep intracerebral hemorrhage. Stroke 2019; 50(8): 2016–2022**].

W ostatniej dekadzie kilka randomizowanych i kontrolowanych badań skupiało się na wczesnej i intensywnej redukcji ciśnienia tętniczego i obejmowało uczestników z ostrym ICH (<4,5-6,0 godz. od zachorowania) w znacznej większości o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

W badaniu INTERACT-2 wykazano, że u pacjentów z początkowym ciśnieniem skurczowym (SBP) na poziomie 150–220 mm Hg rozpoczęcie w pierwszych 6 godz. od wystąpienia objawów farmakoterapii mającej na celu uzyskanie ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg w ciągu 1 godz. (od rozpoczęcia leczenia) i utrzymanie go na tym poziomie przez kolejnych 7 dni powoduje korzystne przesunięcie w kierunku niższego ryzyka niesprawności mierzonej w skali mRS (OR 0,87; 95% CI: 0,77–1,00; p = 0,04) w porównaniu z postępowaniem standardowym (to jest dążeniem do utrzymania ciśnienia skurczowego na poziomie 140–179 mm Hg) [297 wytyczne 2019]. Należy jednak zaznaczyć, że tak prowadzone agresywne leczenie nie wiązało się ze spadkiem umieralności (11,9% vs. 12,0%) ani redukcją łącznego ryzyka zgonu i niesprawności (52,0% vs. 55,6%; OR 0,87; 95% CI: 0,75–1,01; p = 0,06) [297 wytyczne 2019]. Interpretując wyniki badania INTERACT-2, należy mieć na uwadze, że najczęściej stosowanym lekiem był urapidyl, średni wiek chorych wynosił 63 lata, zdecydowaną większość badanych stanowili Chińczycy, mediana objętości ogniska krwotocznego wynosiła 11,0 ml, 83,8% stanowiły ICH zlokalizowane w strukturach głębokich, a pacjenci randomizowani w ciągu pierwszych 4 godz. nie odnosili większych korzyści w porównaniu z randomizowanymi później. Co więcej, jedynie u 48% pacjentów z grupy leczonej agresywnie początkowa wartość ciśnienia skurczowego wynosiła ponad 180 mm Hg, średnia wartość ciśnienia skurczowego po 60 min wynosiła 150 mm Hg, a ryzyko HE nie różniło się od ryzyka w grupie leczonej standardowo

[284, 297 wytyczne 2019]. Warto również podkreślić, że dodatkowe analizy danych ze wspomnianego badania wskazują, że największe korzyści mogą odnosić pacjenci bez NT w wywiadzie oraz pacjenci z deficytem neurologicznym ocenionym na mniej niż 15 punktów w skali NIHSS [297 wytyczne 2019]. Szczególnie niekorzystne wydają się duże wahania ciśnienia skurczowego w ostrej fazie choroby [298 wytyczne 2019].

W badaniu ATACH-2 (średni wiek chorych 62 lata, pacjenci pochodzili z USA, Japonii, Chin, Tajwanu, Korei Południowej i Niemiec, mediana objętości ICH wynosiła 10,3 ml, a 90,3% ICH było zlokalizowanych w strukturach głębokich), opublikowanym w 2016 r., dowiedziono, że u pacjentów z początkowymi wartościami SBP 180 mm Hg lub więcej dożylnie podawanie nikardypiny rozpoczęte w ciągu 4,5 godz. od wystąpienia ICH, służące uzyskaniu w ciągu 2 godz. terapii wartości 110–139 mm Hg nie poprawia rokowania w porównaniu z postępowaniem standardowym i powoduje jednocześnie nieco większą liczbę powikłań nerkowych, zwłaszcza u chorych z wyjściowymi wartościami SBP ≥ 220 mm Hg (22,8% kohorty) [299 wytyczne 2019].

Wydaje się, że jednymi z kluczowych różnic pomiędzy wspomnianymi badaniami były faktycznie uzyskiwane wartości ciśnienia tętniczego (grupa kontrolna z ATACH-2 była bardzo zbliżona do grupy leczonej aktywnie w INTERACT-2: ~ 140 mm Hg vs. ~ 129 mm Hg w grupie leczonej aktywnie w ATACH-2) oraz skuteczność uzyskiwania docelowego ciśnienia tętniczego w grupach leczonych agresywnie (88% w ATACH-2 i jedynie 34% w INTERACT-2) [284 wytyczne 2019].

Podsumowując, w żadnym z obu badań nie zaobserwowano w grupach leczonych istotnego zmniejszenia umieralności oraz łącznego ryzyka zgonu i niepełnosprawności, ani ograniczenia HE.

Niemniej jednak wtórne analizy tych danych potwierdziły korzystną rolę kontroli ciśnienia skurczowego, w tym analiza post hoc badania INTERACT-2, w którym powiązано podwyższone ciśnienie krwi w ciągu 24 godzin od początku ICH ze zwiększoną częstością zgonów i niepełnosprawności po 90 dniach [Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J, et al. **Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial.** *Lancet Neurol.* (2014) 13:364–73].

Co więcej, w analizie post hoc danych ATACH-2 [Li Q, Warren AD, Qureshi AI, Morotti A, Falcone GJ, Sheth KN, et al. **Ultra-early blood pressure reduction attenuates hematoma growth and improves outcome in intracerebral hemorrhage.** *Ann Neurol.* (2020) 88:388–95] stwierdzono, że w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali intensywną kontrolę ciśnienia tętniczego krwi w ciągu 2 godz. od wystąpienia objawów, ryzyko HE było znacząco zmniejszone (OR 0,56; 95% CI: 0,34–0,92; $p = 0,02$) i osiągalni oni lepsze wyniki funkcjonalne, co sugeruje zależność skuteczności zastosowania leczenia hipotensyjnego od czasu.

Zgodnie z wynikami powyższych badań aktualne wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Udarowego z 2022 r. (ASA 2022) u chorych z ICH o nasileniu niewielkim do średniego oraz wyjściowym SBP w przedziale 150–220 mm Hg zalecają obniżenie SBP do 140 mm Hg [Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, 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:e282–361]. Zalecenia Europejskiej Organizacji Udarowej [Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. **European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. Eur Stroke J 2021; 6: II–L89]** oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [Mancia G, Kreutz R et al. **2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2023, 41:1874–2071]** są generalnie podobne, choć nie definiują stopnia nasilenia zespołu klinicznego oraz zawężają czas rozpoczęcia interwencji do pierwszych 6 godz. od wystąpienia pierwszych objawów ICH [Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. **European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. Eur Stroke J 2021; 6: II–L89]**[Mancia G, Kreutz R et al. **2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2023, 41:1874–2071]**. U chorych z ICH oraz podwyższonym SBP (bez limitu górnej granicy) w ciągu pierwszych 6 godz. od wystąpienia pierwszych objawów ICH wytyczne ESO/ESH zalecają osiągnięcie wartości docelowych poniżej 140 mm Hg (ale nie niżej niż 110 mm Hg) tak wcześnie, jak to możliwe i utrzymywanie ich przez co najmniej 24–72 godziny [Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. **European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. Eur Stroke J 2021; 6: II–L89]** w celu zmniejszenia ryzyka HE.

Jednocześnie u chorych z ICH oraz podwyższonym SBP zaleca się unikanie gwałtownych spadków SBP (>60–90 mm Hg względem wartości wyjściowych oraz osiągnięcia bezwzględnej wartości poniżej 130 mm Hg) w ciągu pierwszej doby [Sandset 2021, ASA 2022, Mancia 2023] z uwagi na zwiększone ryzyko pogorszenia stanu neurologicznego i powikłań nerkowych, jak sugerują wyniki analiz post hoc badania ATACH-2 oraz małego (n=448) prospektywnego badania oceniającego ryzyko ostrego uszkodzenia nerek w przypadkach intensywnej redukcji BP u chorych z ICH [Burgess LG, Goyal N, Jones GM, Khorchid Y, Kerro A, Chapple K, Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Chang JJ. **Evaluation of acute kidney injury and mortality after intensive blood pressure control in patients with intracerebral hemorrhage. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008439]**.

Należy jednak zauważyć, że kwestie bezpieczeństwa i skuteczności wczesnego obniżania ciśnienia tętniczego u pacjentów z ICH oraz SBP >220 mm Hg wymagają dalszych badań, gdyż odpowiednie dane są nieliczne. Podobnie przedstawia się sytuacja chorych z dużą objętością krwiaka i chorych z cięższymi postaciami ICH, którzy w obecności nadciśnienia śródczaszkowego mogą wykazywać większe zaburzenia perfuzji mózgowej w przypadku intensywnej redukcji SBP.

Więcej badań wymagają również chorzy z płatową lokalizacją ICH, gdyż cechuje ich odmienna patofizjologia i przebieg naturalny, a dane na temat kontroli ciśnienia tętniczego w tym podtypie ICH są nieliczne.

Kolejne badania INTERACT-3 [Ma L, Hu X, Song L, Chen X, Ouyang M, Billot L, et al. **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) 402:27–40] i INTERACT-4 [Li G, Lin Y, Yang J, Anderson CS, Chen C, Liu F, et al. **Intensive ambulance-delivered blood-pressure reduction in Hyperacute stroke. N Engl J Med. (2024) 390:1862–72. doi: 10.1056/NEJMoa2314741**], opublikowane w 2023 r. i 2024 r. oceniały, czy protokoły łączące wiele interwencji [tzw. „pakiet” interwencji] oprócz kontroli ciśnienia skurczowego krwi lub przedszpitalnego obniżenia ciśnienia tętniczego przed postawieniem ostatecznej diagnozy ICH mogą poprawić wyniki leczenia.

Celem badania INTERACT-3 [Ma L, Hu X, Song L, Chen X, Ouyang M, Billot L, et al. **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) 402:27–40]** było ustalenie, czy pakiet interwencji obejmujący protokoły wczesnego intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego krwi i jednocześnie algorytmy postępowania w przypadku innych zmiennych prognostycznych, jak hiperglikemia, gorączka i nieprawidłowe parametry układu krzepnięcia, może poprawić wyniki leczenia pacjentów z ostrym samoistnym ICH. Pierwszorzędowym punktem końcowym był powrót do sprawności funkcjonalnej mierzony po 6 miesiącach według zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) i analizowany jako wynik porządkowy (przesunięcie we wszystkich kategoriach).

Średni wiek chorych wynosił 62 lata, 36% stanowiły kobiety, a 90,3% to Chińczycy. Około 90% pacjentów miało SBP wynoszące 140 mm Hg lub więcej, przy średnim SBP dla całej grupy wynoszącym 174,5 mm Hg. U 36,0% pacjentów stwierdzono podwyższone stężenie glukozy we krwi, a ogólne średnie stężenie glukozy we krwi wynosiło 8,0 mmol/l. Tylko 1,7% pacjentów miało podwyższoną temperaturę ciała, a 1,2% pacjentów miało wyższy wskaźnik INR.

W badaniu wykazano, że u pacjentów zgłaszających się w ciągu 6 godzin od wystąpienia ostrego samoistnego ICH (mediana objętości ICH 15 ml, ICH zlokalizowany w strukturach głębokich u 82%, arteriopatía nadciśnieniowa jako prawdopodobna przyczyna ICH u 95%) zastosowanie pakietu interwencji obejmującego wczesną (w ciągu 1 godz. od rozpoczęcia leczenia) kontrolę podwyższonego SBP (docelowe <140 mm Hg) wraz z algorytmami postępowania w przypadku hiperglikemii (docelowy poziom 6,1-7,8 mmol/l u osób bez cukrzycy i 7,8-10,0 mmol/l u chorych na cukrzycę), gorączki (docelowa temperatura ciała $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$) i zaburzeń krzepnięcia wskutek leczenia przeciwkrzepliwego warfaryną (docelowy wskaźnik INR <1,5) spowodowały poprawę stanu funkcjonalnego (korzystna zmiana w wynikach mRS w grupie pakietu opieki, $p = 0,015$) ocenianego po 6 miesiącach. Nie było istotnej różnicy w umieralności ani w łącznym ryzyku zgonu lub niepełnosprawności po 90 dniach.

Warto zaznaczyć, że mimo stosowania dożylnych leków hipotensyjnych (najczęściej urapidyl – 61,2%, w dalszej kolejności nitroprusydek sodu – 21,4%, labetalol – 12,1%, nikardypina – 8,0% i nimodypina – 7,9%) u zdecydowanej większości uczestników badania (ok. 80%), u wielu pacjentów nie osiągnięto celu ciśnieniowego i średnie SBP wynosiło 150 mm Hg, co podkreśla wartość wczesnej redukcji SBP, nawet jeśli jest ona mniejszego stopnia niż docelowa.

Badanie INTERACT-3 prowadzone było w 9 krajach o niskim bądź średnim stopniu rozwoju i 1 kraju wysoko rozwiniętym (Chile). W ramach badania INTERACT-4 oceniano, czy kontrola ciśnienia tętniczego prowadzona w trakcie transportu do szpitala u pacjentów z niezróżnicowanym udarem mózgu może poprawić wyniki leczenia. W tej pracy obejmującej

2404 chińskich pacjentów z podejrzeniem ostrego udaru (z objawami deficytu motorycznego), którzy mieli podwyższone SBP ≥ 150 mm Hg i zostali zbadani w karetce w ciągu 2 godz. od wystąpienia objawów, u 1205 pacjentów stosowano natychmiastową kontrolę SBP (docelowe wartości 130–140 mm Hg), a u pozostałych 1199 chorych prowadzono „standardowe” leczenie ciśnienia tętniczego, rozpoczęte po przybyciu do szpitala. Chociaż w badaniu tym nie skupiano się na ocenie HE, przedszpitalna kontrola ciśnienia tętniczego u chorych z ICH (46,5% badanej populacji) była korzystna i wiązała się z mniejszym ryzykiem złego stanu funkcjonalnego po 90 dniach (w oparciu o mRS) (OR, 0,75; 95% CI: 0,60–0,92), podczas gdy u pacjentów z UNM zależności były odwrotne – częściej występował zły stan funkcjonalny (OR, 1,30; 95% CI: 1,06–1,60), jeśli stosowano leczenie hipotensyjne przed przybyciem do szpitala. Generalnie badanie oceniono jednak jako neutralne dla całej badanej populacji (OR 1,00; 95%CI: 0,87–1,15). Warto podkreślić, że w badaniu tym stosowano dożylnie urapidyl.

Powyższe badania potwierdzały znaczenie przyspieszonej diagnozy i wczesnego, intensywnego leczenia pacjentów z ICH. Ponadto wydają się sugerować, że u chorych z ICH w fazie ostrej w celu uzyskania największych korzyści z redukcji ciśnienia tętniczego leczenie hipotensyjne powinno być wdrożone w ciągu 2 godz. od wystąpienia ICH, a docelowe ciśnienie skurczowe krwi osiągnięte w ciągu 60 min od rozpoczęcia leczenia.

W badaniach RIGHT-2 [**Right-Investigators; RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10175): 1009–1020**] i MR ASAP [**van den Berg SA, Uniken Venema SM, Reinink H, Hofmeijer J, Schonewille WJ, Miedema I, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with presumed acute stroke (MR ASAP): an ambulance-based, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2022;21(11):971–81**] – gdzie oceniano bezpieczeństwo i skuteczność przedszpitalnego stosowania nitrogliceryny (NTG) podawanej przezskórną u chorych z podejrzeniem udaru mózgu (niedokrwiennego lub krwotocznego) – nie wykazmo różnic w stanie funkcjonalnym pomiędzy grupami z- i bez takiej interwencji. Co więcej, podanie nitrogliceryny w podgrupie 145 chorych z ICH w badaniu RIGHT-2 (interwencja w przypadku SBP ≥ 120 mm Hg, mediana czasu od zachorowania do randomizacji 74 min) wiązało się z większą objętością ogniska krwotocznego i większym HE, wyższą umieralnością wewnątrzszpitalną i trendem w kierunku gorszego stanu funkcjonalnego (ocenianego według mRS po 90 dniach). Interpretując wyniki tego badania trzeba jednak uwzględnić małą liczebność próby i mechanizm działania NTG, jego właściwości wazodylatacyjne oraz efekt upośledzający wczesną fazę hemostazy poprzez hamowanie wazokonstrykcji i czynności płytek krwi.

Pojawienie się mobilnych jednostek udarowych (MSU, *mobile stroke units*) pozwala na bardzo wczesną diagnostykę i leczenie w przypadku wszystkich typów udaru, rozpoznanie ICH na tym etapie może determinować sposób postępowania w przypadku podwyższonego ciśnienia krwi [**Cooley SR, Zhao H, Campbell BCV, Churilov L, Coote S, Easton D, et al. Mobile Stroke Units facilitate Prehospital Management of Intracerebral Hemorrhage. Stroke.**

2021;52(10):3163–6]. Niedawno opublikowano wyniki badania B_PROUD [Schwabauer E, Piccininni M, Freitag E, Ebinger M, Geisler F, Harmel P, et al. **Effects of Mobile Stroke Unit dispatch on blood pressure management and outcomes in patients with intracerebral haematoma: results from the Berlin_Prehospital or Usual Care Delivery in acute stroke (B_PROUD) controlled intervention study.** *Eur Stroke J.* 2023;23969873231213156], w którym prospektywnie oceniano pacjentów z ICH zaopatrywanych poprzez MSU w porównaniu z pacjentami przyjmowanymi do szpitala przez konwencjonalny transport medyczny. Pacjenci w MSU z SBP >150 mm Hg otrzymywali podawane dożylnie leki hipotensyjne w celu uzyskania możliwie najszybciej docelowego SBP <140 mm Hg. Najczęściej stosowano alfa-bloker urapidyl. Dodatkowo u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe będące antagonistami witaminy K, u których INR wynosił >1,6, lub u pacjentów, którzy w ciągu 24 godz. przyjmowali leki z grupy bezpośrednich doustnych leków przeciwkrzepliwych (DOAC), zastosowano leczenie z użyciem złożonego koncentratu czynników protrombiny (PCC) (pacjenci stosujący apiksaban, rywaroksaban, edoksaban). Pacjenci leczeni dabigatranem otrzymywali idarucyzumab. Analiza nie wykazała znamiennych różnic dla głównego punktu końcowego (śmiertelność po 7 dniach (aOR = 1,43, 95% CI 0,68–3,31)), ale projekt objął bardzo małą – w kontekście badanej sytuacji klinicznej i interwencji – liczbę pacjentów (n=173, z czego 95 w kohorcie MSU). Wykazano niemniej, że ciśnienie skurczowe krwi po przybyciu do szpitala było niższe w przypadku kohorty MSU (161 mm Hg vs. 177 mm Hg), ale nie odnotowano poprawy także dla drugorzędowego punktu końcowego, wyniku mRS ≥ 3 pkt. (aOR = 1,21, 95% CI 0,56–2,61).

Obecnie trwa rekrutacja do międzynarodowego badania z randomizacją FASTEST [Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) for Hemorrhagic Stroke Trial], w którym oceniana jest skuteczność podaży rekombinowanego czynnika VIIa (rFVIIa) oraz optymalnej standardowej terapii, w tym kontroli ciśnienia skurczowego krwi z docelową wartością 140 mm Hg (wg wytycznych ASA) u chorych z ICH w fazie ultrawczesnej. Badanie obejmuje pacjentów z wyjściową objętością ICH <60 ml, brakiem lub niewielką objętością IVH (wynik IVH ≤ 7), w wieku ≤ 80 lat i – co najważniejsze – chorych, u których leczenie rozpocznie się w ciągu 2 godzin od wystąpienia ICH. W celu włączenia chorych w ciągu 2 godzin, a jak najwięcej w ciągu 1 godziny, do badania wykorzystane będą mobilne jednostki udarowe. Planuje się objąć 860 uczestników w ponad 100 szpitalach i ponad 15 mobilnych oddziałach udarowych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Japonii, Niemczech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Podstawową miarą wyniku będzie dystrybucja porządkowego wyniku mRS po 180 dniach [NCT03496883].

Konieczne są także dalsze badania oceniające różne wskaźniki leczenia hipotensyjnego w ICH, w tym wybór i metody (bolus czy wlew ciągły) podawania leku obniżającego ciśnienie, prognostyczne znaczenie obniżenia bezwzględnego i względnego oraz wielkości obniżenia BP podczas pierwszych kilku godzin.

Mimo braku systematycznych danych dotyczących obniżenia ciśnienia tętniczego w ostrej fazie ICH, wtórnie do konsensusów eksperckich zaleca się leki podawane dożylnie wymienione w tabeli 3.

U chorych z samoistnym ICH w fazie ostrej krwotoku należy wcześniej monitorować BP i rozpocząć leczenie tak szybko, jak to możliwe, zapewniając stałą, płynną i trwałą kontrolę ciśnienia tętniczego poprzez ostrożne miareczkowanie dawki leku.

Leczenie w fazie ostrej podwyższonego ciśnienia tętniczego powinno być zapewnione w pakiecie obejmującym jednocześnie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego i wyrównanie hiperglikemii i gorączki.

U pacjentów z ostrym samoistnym ICH o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, u których SBP w ciągu pierwszych 6 godz. mieści się w przedziale 150–220 mm Hg polecamy rozpocząć leczenie obniżające ciśnienie tętnicze krwi jak najwcześniej, dążąc do osiągnięcia docelowej wartości SBP 140 mm Hg, ale nie znacznie poniżej, w celu utrzymania SBP w zakresie 130–150 mmHg.

Oceniając stopień intensywności, z jaką ciśnienie krwi zostanie obniżone do wartości docelowej, należy wziąć pod uwagę wartość początkowego SBP, nasilenie zespołu neurologicznego, czynność nerek i współobecność zespołu kruchości.

U pacjentów z samoistnym ICH o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, u których w ciągu pierwszych 6 godzin SBP wynosi >150 mm Hg, obniżanie SBP do wartości <130 mm Hg w okresie ostrym jest potencjalnie szkodliwe.

U chorych ze stwierdzonym rozległym ogniskiem krwotocznym lub nadciśnieniem śródczaszkowym leczenie hipotensyjne powinno być prowadzone ostrożniej, a docelowe wartości SBP prawdopodobnie wyższe.

Po pierwszych 24 godzinach warto dążyć do tego samego docelowego ciśnienia skurczowego krwi (≤ 140 mm Hg), jednak jeśli to będzie bezpieczne, należy przejść na terapię skojarzoną podawaną drogą doustną.

Tabela 3. Dożylnie leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem krwotocznym

Lek	Droga podania	Dawkowanie
Urapidyl	Dożylna	12,5–25 mg w bolusie lub 5–40 mg/h we wlewie ciągłym
Labetalol*	Dożylna	20–80 mg w bolusie co 10 min do dawki maks. 300 mg lub 0,5–2 mg/min we wlewie ciągłym

Esmolol*	Dożylna	250–500 $\mu\text{g/kg mc./min}$ w bolusie, następnie 50–100 $\mu\text{g/kg mc./min}$ we wlewie ciągłym
Nitroprusyd ek sodu*	Dożylna	0,2–10 $\mu\text{g/kg mc./min}$ we wlewie ciągłym
Nikardypina *	Dożylna	5–15 mg/h we wlewie ciągłym
Dihydrałazy na*	Dożylna	10–25 mg w bolusie
Fenoldopam *	Dożylna	0,1–0,3 $\mu\text{g/kg mc./min}$ we wlewie ciągłym
Furosemid	Dożylna	20–40 mg w bolusie

*Leki hipotensyjne dostępne w Polsce w przypadku specjalnego zapotrzebowania

Monitorowanie i leczenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Monitorowanie i leczenie (w tym diagnostyka przyczynowa) pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (ICP, *intracranial pressure*) wymaga wczesnej i intensywnej interwencji, włącznie z rozważeniem monitorowania metodami inwazyjnymi. Niniejszy podrozdział nie uwzględnia jednak precyzjów postępowania neurochirurgicznego w terapii ICH.

Zarówno spontaniczny ICH, jak i pierwotny/wtórny IVH mogą wiązać się ze wzrostem ICP [Godoy DA, Núñez-Patiño RA, Zorrilla-Vaca A, Ziai WC, Hemphill JC 3rd. **Intracranial hypertension after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of prevalence and mortality rate. *Neurocrit Care.* 2019;31:176–187**], w tym wtórnie do wytworzonego wodogłowia. Wodogłowie klinicznie istotne, czyli pogorszenie stanu klinicznego związane z ostrym poszerzeniem układu komorowego wtórnie do ICH/IVH, jest niezależnym czynnikiem złego rokowania u pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym i może prowadzić do zwiększonego ryzyka zgonu [Adams RE, Diringer MN. **Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology.* 1998;50:519–523**]. U takich pacjentów należy dążyć do wykonania drenażu zewnętrznego komorowego (EVD) wraz z monitorowaniem ICP (stąd konieczność transferu do ośrodka zapewniającego tego typu działania) [Parry-Jones AR, Sammut-Powell C, Paroutoglou K, Birleson E, Rowland J, Lee S, Cecchini L, Massyn M, Emsley R, Bray B, et al. **An intracerebral hemorrhage care bundle is associated with lower case fatality. *Ann Neurol.* 2019;86:495–503**]. Wieloośrodkowa analiza [Lovasik BP, McCracken DJ, McCracken CE, McDougal ME, Frerich JM, Samuels OB, Pradilla G. **The effect of external ventricular drain use in intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg.* 2016;94:309–**

318] wykazała, że zastosowanie EVD wiąże się z niższą 30-dniową śmiertelnością u pacjentów z: ICH z IVH, z większą objętością krwaka wyjściowo, wyższym wskaźnikiem ICH-score i niższą punktacją GCS wyjściowo.

ICP jest wypadkową objętości i podatności poszczególnych kompartmentów wewnątrzczaszkowych – miąższu mózgowia, płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi (reguła Monro-Kelliego). Patologiczny wzrost ICP, typowo definiowany jako wartości >20 mm Hg, może skutkować uszkodzeniem struktur nad- i podnamiotowych, zaburzeniem przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, jak i obniżeniem mózgowego przepływu krwi (*cerebral blood flow*, CBF). W uproszczeniu stopień perfuzji mózgowej można określić na podstawie mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (*cerebral perfusion pressure*, CPP), czyli różnicy pomiędzy ciśnieniem tętniczym średnim (*mean arterial pressure*, MAP) a ICP. Szereg procesów, ujmowanych w skrócie jako mózgowo-naczyniowa autoregulacja, pozwala utrzymać CBF na relatywnie stałym poziomie w szerokim zakresie wartości CPP 50–140 mm Hg (odmienne wartości u pacjentów z przewlekłym NT). Wszelkie procesy patologiczne związane ze wzrostem ICP mogą skutkować zmniejszeniem CPP, krytycznym obniżeniem CBF i w efekcie nieodwracalnym uszkodzeniem tkanki nerwowej.

Optymalną metodą monitorowania pacjenta w stanie ciężkim z narastającym ICP, również w kontekście CPP, wydaje się być pomiar inwazyjny (poprzez czujnik umieszczony w miąższu mózgu lub EVD) z jednoczasową ciągłą oceną BP (linia tętnicza), jakkolwiek brak jest danych wysokiej jakości z badań randomizowanych na temat użyteczności monitorowania ICP u pacjentów z ICH. Na tę chwilę większość użytecznych informacji pochodzi z analiz retrospektywnych, serii przypadków, a w dużej mierze zostało pozyskanych z badań nad pacjentami z urazowym uszkodzeniem mózgowia (TBI).

Wnioski z ww. badań i analiz wskazują, że podwyższone ICP (również czas trwania, zmienność w czasie) jest czynnikiem złego rokowania i zwiększonego ryzyka zgonu [**Ziai WC, Thompson CB, Mayo S, McBee N, Freeman WD, Dlugash R, Ullman N, Hao Y, Lane K, Awad I, et al; Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III) Investigators. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure insults in adult hypertensive intraventricular hemorrhage: occurrence and associations with outcome. *Crit Care Med.* 2019;47:1125–1134**][**Sykora M, Steinmacher S, Steiner T, Poli S, Diedler J. Association of intracranial pressure with outcome in comatose patients with intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2014;342:141–145**].

Przyjmuje się, że pacjenci ze wskazaniami do inwazyjnego monitorowania ICP to przede wszystkim chorzy z umiarkowanym/ciężkim ICH/IVH ze zmniejszonym stanem świadomości GCS ≤ 8 pkt. lub pogarszającym się stanem świadomości pomimo leczenia objawowego i z zagrażającym wodogłowie.

Oprócz EVD i pomiaru ICP w leczeniu obrzęku mózgu związanego z wytworzeniem wodogłowa u pacjentów z ICH/IVH podejmuje się próby wykorzystania alteplazy podawanej

dokomorowo. Badacze CLEAR III [Hanley DF, et al. **Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet* 2017;389:603–611**] wykazali, że łączne zastosowanie EVD i IVR (alteplaza podawana dokomorowo) zmniejsza ryzyko zgonu, jednak pozostaje bez wpływu na stan funkcjonalny. Subanalizy badania CLEAR III pokazały z kolei, że zarówno wartości ICP >20 mm Hg (w tym odsetek pomiarów powyżej tej granicy), jak i CPP <70 mm Hg były związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz gorszym stanem funkcjonalnym po 30 dniach i 180 dniach, a niekorzystny efekt był częściowo łagodzony przez podaż alteplazy dokomorowo [Ziai WC, Thompson CB, Mayo S, McBee N, Freeman WD, Dlugash R, Ullman N, Hao Y, Lane K, Awad I, et al; Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III) Investigators. **Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure insults in adult hypertensive intraventricular hemorrhage: occurrence and associations with outcome. *Crit Care Med.* 2019;47:1125–1134**].

Niemniej, dane dotyczące zastosowania w ICH z IVH łącznie EVD i leczenia fibrynolitycznego pozostają niepewne w kontekście poprawy rokowania i zmniejszenia ryzyka zgonu.

Oprócz metod inwazyjnych należy podkreślić krytycznie ważną rolę precyzyjnej oceny klinicznej pacjenta, leczenia objawowego i zapobiegania powikłaniom wczesnym/późnym w tej grupie pacjentów.

Terapie hiperosmolarne są jedną z podstawowych strategii leczenia obrzęku mózgu. Meta-analiza badań randomizowanych [Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC 3rd, Ko NU.

Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2011;39:554– 559] wykazała, że zarówno mannitol, jak i sól hipertoniczna mogą być skuteczne w leczeniu ostrych zwyzek ICP.

Mannitol jest diuretykiem osmotycznym, a jego działanie polega na przesunięciu wolnej wody z tkanki nerwowej do naczyń krwionośnych. Stosowany jest w postaci 20% roztworu w bolusie 1 g/kg masy ciała, a następnie w bolusach 0,25–0,5 g/kg co 6–8 godzin. Dane pozyskane z badania ERICH [Shah M, Birnbaum L, Rasmussen J, Sekar P, Moomaw CJ, Osborne J, Vashkevich A, Woo D. **Effect of hyperosmolar therapy on outcome following spontaneous intracerebral hemorrhage: Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:1061–1067**] wskazują na brak jednoznacznego wpływu stosowania mannitolu na poprawę stanu funkcjonalnego pacjenta, zaś przegląd systematyczny i metaanaliza [Sun S, Li Y, Zhang H, Wang X, She L, Yan Z, Lu G. **The effect of mannitol in the early stage of supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2019;124:386–396**] zwracają uwagę, że stosowanie mannitolu we wczesnej fazie ICH może potencjalnie zwiększać ryzyko powiększania się krwiaka. Mannitol może też mieć niekorzystny wpływ na stosunki płynowo-osmotyczne w

tkance objętej niedokrwieniem wtórnie do ICH i potencjalnie promować apoptozę komórek tkanki ryzyka – zlokalizowanej poza trzonem ICH (*tissue at risk*).

Również furosemid, diuretyk pętlowy, jest stosowany w tym wskazaniu.

Pacjentom z ICH należy zapewnić odpowiednie nawodnienie – euwolemię, względną hiperosmolarność (należy unikać podaży wolnej wody, zapobiegać hiponatremii), aktywnie leczyć gorączkę (acetaminofen, chłodzenie fizykalne). Podkreślić należy, że u pacjentów z ICH w leczeniu podwyższonego ICP sterydy nie są zalecane. Oprócz działań objawowych podejmowanych w celu zmniejszenia obrzęku mózgu raz jeszcze wskazujemy na konieczność intensywnego monitorowania stanu klinicznego, potrzebę prowadzenia diagnostyki przyczynowej ICH oraz ocenę wskazań do kontrolnego badania neuroobrazowego.

Napady padaczkowe i leczenie przeciwpadaczkowe

Napady padaczkowe w przebiegu ICH obserwuje się nierzadko – nawet do 28% pacjentów, a większość z nich występuje w ciągu pierwszych 24 godzin [Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, Jirsch J, Frontera JA, Connolly ES, Emerson RG, et al. **Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;69:1356– 1365**]. Brakuje dowodów na korzyść z zastosowania leczenia profilaktycznego przeciwpadaczkowego [Gilad R, Boaz M, Dabby R, Sadeh M, Lampl Y. **Are post intracerebral hem- orrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res*. 2011;95:227–231**], jakkolwiek samo monitorowanie EEG w pierwszej dobie incydentu może być korzystne, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami świadomości, fluktuacjami funkcji poznawczych – szczególnie w sposób nieproporcjonalny do stopnia uszkodzenia mózgowia w badaniach neuroobrazowych; monitorowanie powinno być prowadzone ≥ 24 godz., optymalnie ≥ 48 godz. Leczenie przeciwpadaczkowe należy zarezerwować dla pacjentów z napadami padaczkowymi, w tym z zaburzeniami świadomości i czynnością napadową w EEG, co podkreślamy szczególnie.

Zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna

Problem profilaktyki i leczenia zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz zatorowości płucnej (PE) jest szczególnie istotny u chorych z ICH, ponieważ zastosowanie w tej grupie chorych OAC lub heparyn może wiązać się z podwyższonym ryzykiem nawrotowego krwawienia [Dennis M, Sandercock P, Graham C, et al. **The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*. 2015; 19(76): 1–90**].

W kontekście zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, których ryzyko w przypadku ICH szacuje się na ok. 7% [Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, Chang Y, Rost NS, Snider R, Schwab K, Chanderraj R, Kabrhel C, Kinnecom C, et al. **Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;10:28–34**], ugruntowaną pozycję mają heparyny. Metaanaliza 4 badań (w tym dwóch randomizowanych) wykazała

korzystać z wczesnego (24–96 godz. od incydentu) włączenia profilaktycznych dawek heparyn w ramach zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym; wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka PE, nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka DVT i ryzyka zgonu, przy nieistotnym statystycznie zwiększeniu ryzyka HE [Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. **Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thrombo- embolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analy- sis of controlled studies.** *J Thromb Haemost.* 2011;9:893–898]. Problematyka optymalnego momentu na zastosowanie profilaktycznej dawki heparyny była podejmowana w licznych badaniach, głównie obserwacyjnych [Faust AC, Finch CK, Hurdle AC, Eljovich L. **Early versus delayed ini- tiation of pharmacological venous thromboembolism prophylaxis after an intracranial hemorrhage.** *Neurologist.* 2017;22:166–170][Ianos B, Gaasch M, Rass V, Huber L, Hackl W, Kofler M, Schiefecker AJ, Addis A, Beer R, Rhomberg P, et al. **Early thrombosis prophylaxis with enoxaparin is not associated with hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage.** *Eur J Neurol.* 2019;26:333–341][Sprügel MI, Sembill JA, Kuramatsu JB, Gerner ST, Hagen M, Roeder SS, Endres M, Haeusler KG, Sobesky J, Schurig J, et al. **Heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in intracerebral haemorrhage.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90:783–791]. Wydaje się, że optymalną strategią jest dążenie do wczesnego, tj. 24–48 godz. od incydentu, włączenia profilaktyki przeciwzakrzepowej, o ile w kontrolnym badaniu TK głowy objętość ICH pozostaje na stabilnym poziomie.

Przegląd systematyczny i metaanaliza [Yogendrakumar V, Lun R, Khan F, Salottolo K, Lacut K, Graham C, Dennis M, Hutton B, Wells PS, Fergusson D, et al. **Venous thromboembolism prevention in intracerebral hemorrhage: a systematic review and network meta-analysis.** *PLoS One.* 2020;15:e0234957] wykazały, że przerywany ucisk pneumatyczny (*intermittent pneumatic compression*, IPC) w porównaniu z metodami standardowymi okazał się skuteczniejszy w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (VTE). Co ważne, IPC możemy zastosować już w pierwszej dobie ICH, co stanowi dodatkową korzyść względem profilaktyki z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej. Badanie CLOTS 3 [Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. **Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial.** *Lancet.* 2013;382:516–524], największe z dotychczasowych dotyczących roli IPC w profilaktyce VTE, objęło 2876 pacjentów, w tym 13% z ICH, wykazując istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka bezobjawowej DVT (i nieistotne statystycznie dla DVT objawowej).

Wyzwaniem klinicznym pozostaje leczenie choroby żyłnej zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z aktywnym krwawieniem, w tym z ICH, lub u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień; podjęcie decyzji o odpowiednim czasie włączenia leczenia przeciwkrzepliwego jest trudne. Zasadne może być zastosowanie filtrów implantowanych do żyły głównej dolnej – duże badanie rejestrowe wykazało, że takie postępowanie zmniejsza ryzyko PE zakończonej zgonem przy zwiększonym ryzyku nawrotu choroby żyłnej zakrzepowo-zatorowej [Muriel A, Jiménez

D, Aujesky D, Bertolotti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Muñoz FJ, Yusen R, Monreal M; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1675–1683]. Planując włączenie leczenia przeciwkrzepliowego w związku z VTE, powinniśmy wziąć pod uwagę objętość krwaka, wiek pacjenta, a także rozległość i ryzyko związane z istniejącą chorobą żylną. U większości pacjentów z ICH i VTE można rozważyć włączenie leczenia już po 1 tyg. od początku incydentu.

Leczenie PRZYCZYNOWE

ICH może wynikać z różnych patologii mózgowych, dlatego potencjalne wskazania do leczenia chirurgicznego należy rozpatrywać oddzielnie dla krwawień nadnamiotowych, podnamiotowych oraz związanych z obecnością tętniaków lub innych malformacji naczyniowych.

ICH nadnamiotowy niezwiązany z malformacją naczyniową

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją u pacjentów z nadnamiotowym ICH niezwiązanym z malformacją naczyniową nie dają podstaw do uznania leczenia chirurgicznego za postępowanie standardowe [4, 6, 7, 306]. Badanie STICH z 1033 chorymi z ogniskiem krwotocznym o średnicy nie mniejszej niż 2 centymetry włączonych 96 h od wystąpienia udaru (u połowy zabieg rozpoczęto w ciągu ≤ 30 h) zakończyło się wynikiem niepromującym wykonywania zabiegu [307]. Analiza podgrup sugerowała jednak potencjalną korzyść z leczenia chirurgicznego u pacjentów z ogniskiem krwotocznym położonym powierzchownie (≤ 1 cm od powierzchni mózgu) oraz u pacjentów z niewielkimi zaburzeniami świadomości (9–12 pkt. w GCS) w momencie randomizacji [307]. W związku z powyższym zaprojektowano badanie STICH-2, w którym udział wzięło 592 chorych z samoistnym krwotokiem do mózgu o objętości 10–100 ml zlokalizowanym powierzchownie (≤ 1 cm od powierzchni mózgu z zaoszczędzeniem jąder podkorowych) i spełniających inne kryteria umożliwiające ewakuację chirurgiczną krwi w czasie nieprzekraczającym 60 h od wystąpienia objawów (u połowy zabieg rozpoczęto w ciągu ≤ 26 h) [308]. W porównaniu z grupą kontrolną (leczenie zachowawcze 79%, odroczone ewakuacja krwaka 21%), wczesny zabieg nie wiązał się jednak z lepszym rokowaniem funkcjonalnym, ani nie wpływał w sposób istotny na 6-miesięczne ryzyko zgonu (18% vs. 24%; $p = 0,10$) [308]. Korzyść z leczenia wykazana została jedynie w podgrupie o złym rokowaniu definiowanym jako „ $[10 \times \text{GCS} - \text{wiek} - 0,66 \times \text{objętość krwotoku}] < 27,7$ ” [308]. Pozytywną tendencję obserwowano również u pacjentów operowanych wcześniej, co czyni zasadnym prowadzenie dalszych badań w tym zakresie.

Krwotok do mózdzku niezwiązany z malformacją naczyniową

Krwotok zlokalizowany w mózdzku grozi wystąpieniem bezpośredniego ucisku na pień mózgu oraz ucisku na III i IV komorę mózgu z zatrzymaniem odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego. Wyniki nielicznych nierandomizowanych badań przeprowadzonych w tej grupie chorych sugerują, że istnieje korzyść kliniczna z chirurgicznej dekompresji, zwłaszcza jeśli ognisko krwotoczne ma średnicę ponad 3 cm, powoduje ucisk na pień mózgu lub skutkuje wodogłowieciem [6, 7, 309–314]. Istnieje również konsensus, by nie dążyć do ewakuacji krwaka z obawy o

uszkodzenie pnia mózgu ani nie wykonywać izolowanego drenażu komorowego ze względu na niewystarczający wpływ na ciśnienie wewnątrzczaszkowe [6, 7].

Krwotok do układu komorowego

Krwotok do układu komorowego jest związany z gorszym rokowaniem [4, 6, 7]. Wyniki wcześniejszych badań sugerowały, że usunięcie skrzepliny powodującej wodogłowie może być korzystne [4, 6, 7]. Jednak w badaniu CLEAR III, w którym uczestniczyło 500 pacjentów z krwotokiem nadnamiotowym o objętości nieprzekraczającej 30 ml i obecnością krwi w III lub IV komorze, nie wykazano, by dokomorowe podawanie alteplazy we frakcjonowanych dawkach zwiększało szanse na uniknięcie ciężkiej niesprawności lub zgonu (4–6 pkt. w skali mRS) [315]. Pacjenci leczeni alteplazą mieli co prawda niższe ryzyko zgonu w ciągu 6 miesięcy po wystąpieniu krwotoku (18% vs. 29%), ale jednocześnie znacznie wyższe ryzyko przeżycia z bardzo ciężką niesprawnością (5 pkt. w skali mRS; 17% vs. 9%) [315]. Podobne wnioski wypływają z metaanalizy wszystkich dotychczasowych badań z randomizacją dotyczących podawania urokinazy i/lub alteplazy (łącznie 607 pacjentów) [316]. Tym niemniej wyniki niedawno opublikowanego niewielkiego badania z randomizacją oraz metaanalizy wcześniejszych badań sugerują, że uzupełnienie drenażu komorowego o dodatkowy drenaż lędźwiowy istotnie zmniejsza ryzyko konieczności wytworzenia trwałego drenażu komorowo-otrzewnowego oraz może wiązać się z lepszym rokowaniem funkcjonalnym [317].

Leczenie wodogłowia

Wodogłowie może wystąpić w każdym przypadku krwotoku śródmózgowego. O ile krwawienie do układu komorowego lub krwotok śródmiaższowy są częściej związane z wystąpieniem wodogłowia niekomunikującego niż komunikującego, o tyle wodogłowie w przebiegu krwotoku do mózdzku jest zawsze typu niekomunikującego. Wybór postępowania zależy zarówno od typu wodogłowia, jak i stanu klinicznego pacjenta. W przypadkach łagodnych przebiegających bez zaburzeń świadomości można rozważyć leczenie zachowawcze. Drenaż komorowy można zastosować w każdym typie wodogłowia. Natomiast w przypadku wodogłowia komunikującego można rozważyć również drenaż lędźwiowy – mniej inwazyjny i teoretycznie obciążony mniejszym ryzykiem powikłań. Ponadto drenaż lędźwiowy może być stosowany jako metoda uzupełniająca drenaż komorowy po kilku dniach od jego rozpoczęcia, zwiększając szanse na uniknięcie konieczności wytworzenia trwałego drenażu komorowo-otrzewnowego [318].

Minimalnie inwazyjne metody usuwania ogniska krwotocznego

Badanie ENRICH jest pierwszym wieloośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym, które wykazało skuteczność aspiracji pierwotnego krwaka śródmózgowego (metodą określaną jako *minimally invasive trans-sulcal parafascicular surgery*; MIPS) (1). Interwencja chirurgiczna u pacjentów z krwakiem śródmózgowym o objętości 30–80 ml wiązała się z lepszym wynikiem funkcjonalnym ocenianym w zmodyfikowanej skali Rankina po 180 dniach od leczenia w porównaniu do standardowej terapii. Po 6 miesiącach 0–3 punktów w skali mRS osiągnęło 50% chorych w grupie leczonej chirurgicznie w porównaniu do 41% chorych leczonych

zachowawczo. NNT w celu zapobieżenia niesprawności lub śmierci (mRS 3–6 pkt.) wynosiło 8. Z badania wykluczeni byli pacjenci ze znacznym krwawieniem dokomorowym oraz krwawieniem do wzgórza. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w grupie chorych z krwawieniem do jąder podstawy leczenie zabiegowe, choć nieistotne statystycznie, wykazywało tendencję do gorszego rokowania. Zgodnie z konkluzją autorów badania należy uznać, że minimalnie inwazyjna interwencja typu MIPS może przynieść korzyści w leczeniu płatowego pierwotnego krwotoku śródmózgowego, jeśli zostanie przeprowadzona w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów.

Obecnie trwa rekrutacja do kilku innych wieloośrodkowych badań klinicznych oceniających różne formy minimalnie inwazyjnych terapii krwotoku śródmózgowego, uwzględniające również inne od badania ENRICH grupy chorych (HEALME, MIND, NET-OCEAN, EVACUATE, DIST, EMINENT-ICH, NESICH). Do tej pory nie ustalono preferowanej minimalnie inwazyjnej metody usuwania ogniska krwotocznego (2,3).

1. Hanley, D. F., Thompson, R. E., Rosenblum, M., Yenokyan, G., Lane, K., McBee, N., ... & Ziai, W. (2023). Efficacy and Safety of Minimally Invasive Surgery with Thrombolysis in Intracerebral Hemorrhage Evacuation (ENRICH): A Randomized, Controlled Trial. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 24-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300427>

2. Guo G, Pan C, Guo W, et al. Efficacy and safety of four interventions for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a network meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(6):598-604. doi:10.1136/neurintsurg-2019-015362

42. Du Y, Gao Y, Liu HX, et al. Long-term outcome of stereotactic aspiration, endoscopic evacuation, and open craniotomy for the treatment of spontaneous basal ganglia hemorrhage: a propensity score study of 703 cases. *Ann Transl Med*. 2021;9(16):1289. doi:10.21037/atm-21-1612

Sytuacje szczególne u chorych z ICH

Pacjenci aktywnie leczeni lekami przeciwkrzepliwymi są w grupie ryzyka HE i wczesnego pogorszenia stanu neurologicznego, w tym mają większe ryzyko zgonu. Najogólniej, przerwanie stosowania leczenia przeciwkrzepliwego i podaż specyficznego, szybko działającego antidotum jest podstawowym zadaniem klinicysty w tej szczególnej sytuacji klinicznej.

Zaimplementowanie pakietu interwencji w ramach wczesnego etapu diagnostyki i leczenia ICH znacząco poprawia rokowanie w tej grupie pacjentów [Parry-Jones AR, Paley L, Bray BD, Hoffman AM, James M, Cloud GC, Tyrrell PJ, Rudd AG; SSNAP Collaborative Group. Care-limiting decisions in acute stroke and association with survival: analyses of UK national quality register data. *Int J Stroke*. 2016;11:321–331]; badanie INTERACT 3 [Ma L, Hu X, Song L, et al. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster

randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2023 Jul 15;402(10397):184] i polega na wprowadzeniu czterech interwencji szczegółowo opisanych w innym miejscu opracowania.

Leczenie krwawienia śródmózgowego związanego z terapią VKA

Stosowanie VKA wiąże się z ponad dwukrotnym wzrostem ryzyka ICH. Średnie roczne ryzyko jego wystąpienia szacowane jest na 0,3–1,1% w porównaniu z 0,15% w populacji ogólnej [Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, et al. **Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. Neurocrit Care. 2016; 24(1): 6–46**]. Głównymi czynnikami ryzyka ICH u osoby stosującej doustne leki przeciwkrzepliwe są: starszy wiek, NT, intensywność leczenia przeciwkrzepliwego, współwystępowanie CAA/choroby małych naczyń mózgowych, w tym obecność CMBs, wyższy wynik w skali HAS-BLED, czy HEMORR2HAGES [Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. **CROMIS-2 collaborators. 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. 2018; 17(6): 539–547**][Friberg L and Rosenqvist M. **Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39: 453–460**]. Uważa się, że podniesienie INR o każde 0,5 zwiększa względne ryzyko poważnego krwawienia (ICH lub krwawienie zakończone zgonem) o 40% [A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. **Ann Neurol. 1997; 42(6): 857–865**]. Należy jednak zaznaczyć, że zdecydowaną większość przypadków ICH u pacjentów stosujących VKA stanowią osoby z INR w zakresie terapeutycznym.

W przypadku ICH związanego ze stosowaniem VKA badanie randomizowane INCH [Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiburger A, Bendszus M, Bösel J, Christensen H, Dohmen C, et al. **Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. Lancet Neurol. 2016;15:566–573**] wykazało, że 4F PCC (30 IU/kg mc.) jest skuteczniejszy w kontekście szybkiej normalizacji INR ($\leq 1,2$ w ciągu 3 godzin) niż FFP (20 ml/kg mc.), co ma znaczenie dla zmniejszenia ryzyka HE (w 24 godzinie różnica objętości HE rzędu 16,4 ml, 95% CI 2,9–29,9; $p = 0,018$) na wczesnym etapie leczenia. Dodatkowo, oprócz 4F PCC, wszyscy chorzy w badaniu INCH otrzymali 10 mg i.v. wit. K. Warto odnotować, że pacjenci z INR $< 2,0$ nie byli kwalifikowani do ww. badania klinicznego, ale korzyść z zastosowania PCC w grupie chorych z ICH związanym z VKA i INR $> 1,2$ wykazano w innym z badań, obserwacyjnym [Hanger HC, Geddes JA, Wilkinson TJ, Lee M, Baker AE. **Warfarin-related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates. Intern Med J. 2013;43:308–316**].

Nie dysponujemy badaniem randomizowanym, które porównywałoby skuteczność hemostatyczną 4F PCC i placebo u pacjentów z ICH związanym z VKA.

W badaniu INCH stosowano 30 IU/kg mc. 4F PCC; zaś w innym badaniu – obserwacyjnym – grupującym pacjentów z ciężkimi krwawieniami [Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. **Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study.** *Circulation*. 2013;128(11):1234-1243] – 25–50 IU/kg mc. Eksperci ESO [Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, et al. **European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage.** *Eur Stroke J*. 2019;4(4):294-306] w ramach konsensusu zalecają stosowanie dawek 4F PCC 20–50 IU/kg mc. dla INR wyjściowego $\geq 2,0$ i 10–20 IU/kg mc. przy INR wyjściowym $\geq 1,3$ i $< 2,0$.

Leczenie ICH związanego z terapią DOAC

W ostatnich latach obserwujemy zwiększenie liczby pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (DOAC), głównie ze względu na ich skuteczność, bezpieczeństwo i przewidywalny efekt terapeutyczny. Stosowanie DOAC wiąże się z mniejszym niż w przypadku VKA, ale nadal istotnym statystycznie i klinicznie, ryzykiem ICH (rocznie średnio 0,2–0,3%) [Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, et al. **Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine.** *Neurocrit Care*. 2016; 24(1): 6–46].

Wśród najczęstszych wskazań do stosowania DOAC można wymienić prewencję UM i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz leczenie i profilaktykę VTE.

Andeksanet alfa jest zmodyfikowaną cząsteczką czynnika krzepnięcia Xa. Rekombinowane białko pozbawione jest zdolności wiązania kompleksu protrombinazy, co znosi albo masywnie ogranicza aktywność prokoagulacyjną; z wysokim powinowactwem wiąże cząsteczki inhibitora czynnika Xa, szybko obniża aktywność anty-Xa i zwiększa stężenie trombiny. Andeksanet alfa otrzymał rejestrację do stosowania u pacjentów z poważnymi lub zagrażającymi życiu krwawieniami, przyjmujących apiksaban lub rywaroksaban (brak rejestracji w przypadku krwawień związanych z przyjmowaniem heparyny drobnocząsteczkowej).

Badanie ANNEXA-4 [Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, et al; ANNEXA-4 Investigators. **Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors.** *N Engl J Med*. 2019;380:1326–1335] na próbie 352 pacjentów z ostrym, dużym krwawieniem (64% pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym, z czego 60% ICH) związanym ze stosowaniem inhibitorów czynnika Xa, wykazało skuteczność andeksanetu alfa w kontekście zarówno istotnego obniżenia aktywności anty-Xa (o 92% po zakończeniu podaży bolusa, podobnie dla apiksabanu i rywaroksabanu oraz 75% dla enoksaparyny), jak i uzyskania doskonałego lub dobrego efektu hemostatycznego (82% ogólnie, zaś 80% dla krwawień wewnątrzczaszkowych), przy 30-dniowej śmiertelności rzędu 14% i wystąpieniu VTE u 10,4% pacjentów. Chorzy byli leczeni według schematu bolus (15 min lub 30 min) + dwugodzinny wlew, zaś dawka całkowita

antidotum była ustalona w zależności od rodzaju stosowanego inhibitora czynnika Xa oraz czasu, jaki upłynął od ostatniej dawki leku. Badanie neuroobrazowe u pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym było wykonywane wyjściowo, po 1 godzinie i 12 godzinach od zakończenia wlewu antidotum. Subanaliza badania ANNEXA-4 obejmująca pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem inhibitorów czynnika Xa wykazała, że doskonały lub dobry efekt hemostatyczny (zdefiniowany jako HE <35% po 12 godzinach) uzyskano u 79% pacjentów [Demchuk AM, Yue P, Zotova E, Nakamya J, Xu L, Milling TJ Jr, Ohara T, Goldstein JN, Middeldorp S, Verhamme P, et al. Hemostatic efficacy and anti-FXa (factor Xa) reversal with andexanet alfa in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 substudy. *Stroke*. 2021;52:2096–2105]. Porównywalne wyniki pod względem skuteczności hemostatycznej wykazywały badania retrospektywne [Barra ME, Das AS, Hayes BD, Rosenthal ES, Rosovsky RP, Fuh L, Patel AB, Goldstein JN, Roberts RJ. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1637–1647] [Giovino A, Shomo E, Busey KV, Case D, Brockhurst A, Concha M. An 18-month single-center observational study of real-world use of andexanet alfa in patients with factor Xa inhibitor associated intra- cranial hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;195:106070] [Vestal ML, Hodulik K, Mando-Vandrick J, et al. Andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(1):167-175]

Uprzednie dane porównujące skuteczność andeksanetu alfa i 4F PCC miały format wyłącznie obserwacyjny.

[Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, et al. Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2021;35(1):255-261]

[White CM, Caroti KS, Bessada Y, et al. Andexanet alfa versus PCC products for factor Xa inhibitor bleeding: A systematic review with meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2024;44(5):394-40]

[Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivar- oxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-over- lap weighted analysis. *Crit Care*. 2022; 26(1): 180]

[Piran S, Khatib R, Schulman S, Majeed A, Holbrook A, Witt DM, Wiercioch W, Schünemann HJ, Nieuwlaat R. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin com- plex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2019;3:158–167].

Nowych i zasadniczych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania andeksanetu alfa w ICH związanych ze stosowaniem inhibitorów czynnika Xa dostarczyło badanie randomizowane ANNEXA-I [Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*.

2024;390(19):1745-1755]. Badanie objęło 530 pacjentów (452 poddanych ocenie w kontekście pierwszorzędnego punktu końcowego) z ICH związanym ze stosowaniem inhibitorów czynnika Xa (ostatnia dawka leku <15 godzin przed randomizacją; czas od zachorowania do wyjściowego badania neuroobrazowego <6 godzin); głównym celem badania była ocena efektywności hemostatycznej i bezpieczeństwa stosowania andeksanetu alfa w porównaniu z leczeniem standardowym (u 85,5% pacjentów w tej grupie zastosowano PCC). Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu, czyli efekt hemostatyczny, ustalono jako łączne wystąpienie: HE $\leq 20\%/35\%$ (odpowiednio doskonały/dobry efekt hemostatyczny) w 12 godzinie od randomizacji, zmiana punktacji w skali NIHSS <7 pkt., brak konieczności stosowania terapii ratunkowych pomiędzy 3 godziną a 12 godziną. Efekt hemostatyczny jw. uzyskano u 67,0% pacjentów w grupie andeksanetu alfa i 53,1% pacjentów, którzy otrzymali leczenie standardowe ($p = 0,003$). Ponadto u 10,3% pacjentów w grupie leczonej andeksanetem alfa wystąpiły powikłania zakrzepowe (vs. 5,6% w grupie leczonej standardowo, $p = 0,048$). Nie wykazano istotnych różnic dla 30-dniowego rokowania na podstawie skali mRS i ryzyka zgonu (badanie nie było projektowane do oceny tych punktów końcowych). Reasumując, badanie ANNEXA-I wykazało lepszą kontrolę HE w grupie pacjentów leczonych andeksanetem alfa w porównaniu z leczeniem standardowym (PCC), ale było również związane ze zwiększeniem ryzyka incydentów zakrzepowych, w tym udaru niedokrwinnego mózgu. Określenie całkowitej korzyści netto z zastosowania andeksanetu alfa jest trudne, ponieważ badanie ANNEXA-I nie było projektowane w kontekście oceny stanu funkcjonalnego.

Dawka całkowita andeksanetu alfa powinna być ustalana na podstawie rodzaju stosowanego inhibitora czynnika Xa, jego dawki dobowej i czasu, jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki leku.

[[[Decyzja o podaży andeksanetu alfa należy optymalnie podjąć w oparciu o wyjściowy poziom aktywności anty-Xa, ale tylko jeśli wynik dostępny do 20 minut od zlecenia badania.]]]

U niektórych pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem inhibitorów FXa zasadne jest podanie andeksanetu alfa:

- 1. Pacjenci, u których stwierdzono progresję kliniczną i/lub radiologiczną* bez względu na wywiad całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, uwzględniając kryteria wykorzystane w badaniu ANNEXA-I [konsensus ekspercki: TAK 12/12]**
- 2. Pacjenci bez progresji klinicznej/radiologicznej z niewielkim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, uwzględniając kryteria wykorzystane w badaniu ANNEXA-I [konsensus ekspercki: TAK 9/12]**
- 3. Pacjenci bez progresji klinicznej/radiologicznej z wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, uwzględniając kryteria wykorzystane w badaniu ANNEXA-I [konsensus ekspercki: NIE 9/12]**

***drugie badanie neuroobrazowe w przeciągu pierwszych 6 godzin od wystąpienia pierwszych objawów**

Kryteria kwalifikacji za ANNEXA-I: pacjenci z ICH związanym ze stosowaniem inhibitorów czynnika Xa, objętość wyjściowa krwawienia 0.5-60 ml, GCS ≥ 7 , NIHSS ≤ 35 pkt., ostatnia dawka leku < 15 godz. Dodatkowo, neurolog kwalifikujący pacjenta do podaży andeksanetu alfa ocenia całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta (w sposób szczególny jako ryzyko wysokie traktować należy wszelkie incydenty zakrzepowo-zatorowe, które wystąpiły w ciągu dwóch tygodni poprzedzających aktualne zachorowania).

Progresję kliniczną w przebiegu ICH powinniśmy traktować jako każde pogorszenie stanu świadomości/pogorszenie ciężkości deficytu neurologicznego w trakcie wstępnej diagnostyki/obserwacji. Drugie badanie neuroobrazowe – pod kątem ewentualnej progresji radiologicznej – należy wykonać nie później niż do 6 godzin od wystąpienia pierwszych objawów ICH.

Schemat dawkowania andeksanetu alfa:

Mała dawka: bolus dożylny 400 mg, 30 mg/min, ok. 15 min => wlew dożylny 480 mg, 4 mg/min, 120 min.

Duża dawka: bolus dożylny 800 mg, 30 mg/min, ok. 30 min => wlew dożylny 960 mg, 8 mg/min, 120 min.

Idarucyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym cząsteczki dabigatranu, a jego działanie jest natychmiastowe i polega na całkowitej neutralizacji aktywności antykoagulantu. Duże, wieloośrodkowe badanie prospektywne [Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. **Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-520**][Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam C-W, et al. **Idarucizumab for dabigatran reversal: full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431-441**], obejmujące w sumie 503 pacjentów z podziałem na dwie grupy: (A) pacjentów z poważnym, zagrażającym życiu krwawieniem (32,6% pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym, w tym 53 pacjentów z ICH) oraz (2) chorych bez krwawienia, którzy mieli być poddawani pilnym zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym, wykazało, że w sytuacjach nagłych idarucyzumab szybko i skutecznie odwraca działanie przeciwkrzepliwe dabigatranu (mediana odwrócenia działania przeciwkrzepliwego 100% w oparciu o rozcieńczony czas trombinowy lub czas ekarynowy), poza tym jest leczeniem bezpiecznym. Idarucyzumab był podawany w dawce 5,0 g i.v. (2x szybki bolus 2,5 g idarucyzumabu w odstępie 15 min). Istotnym ograniczeniem ww. badań jest brak danych dotyczących neuroobrazowania u pacjentów z ICH. Niższej jakości dane pozyskane z analiz serii przypadków [Dager WE, Roberts AJ, Nishijima DK. **Effect of low and moderate dose FEIBA to reverse major bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2019;173:71-76**][Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, Gross PL, Carrier M, Majeed A, Hwang HG, Zondag M; Study Investigators. **Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: a prospective cohort study. *Thromb Res.* 2017;152:44-48**] wskazują, że przy braku dostępności antidotum specyficznego dla dabigatranu można rozważyć zastosowanie 4F PCC.

UWAGA: w przypadku wystąpienia ICH związanego ze stosowaniem DOAC, w razie niedostępności antidotum specyficznego lub gdy antidotum specyficzne nie może być zastosowane (szczególnie w kontekście andeksanetu alfa), można rozważyć podaż PCC.

Dodatkową możliwością terapeutyczną w przypadku ICH związanego z DOAC jest zastosowanie węgla aktywowanego, jeśli ostatnia dawka antykoagulantu została przyjęta od 2 godzin do 8 godzin wcześniej; takie postępowanie zwiększa usuwanie substancji z organizmu i zmniejsza efekt przeciwnięciowy [Ollier E, Hodin S, Lanoiselée J, Escal J, Accassat S, De Magalhães E, Basset T, Bertolotti L, Mismetti P, Delavenne X. Effect of activated charcoal on rivaroxaban complex absorption. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:793–801][van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M, Ganser D, Clemens A. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran in pooled human plasma by activated charcoal in vitro. *Blood.* 2009;114:1065][Wang X, Mondal S, Wang J, Tiruchurai G, Zhang D, Boyd RA, Frost C. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14:147–154].

Leczenie krwawienia śródmózgowego związanego z terapią heparyną niefrakcjonowaną

W przypadku wystąpienia ICH związanego ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej (UFH) należy **przede wszystkim zaprzestać dalszego podawania leku**. Brak danych wysokiej jakości dotyczących stosowania siarczanu protaminy u pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem UFH, niemniej ekstrapolując wyniki badań dotyczących innych typów krwotoków [Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev.* 2007;21:37–48], u chorych z wydłużonym aPTT takie postępowanie jest zasadne [Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016; 24(1): 6–46]. Z uwagi na ryzyko hipotonii i skurczu oskrzeli dawka całkowita siarczanu protaminy nie powinna przekraczać 50 mg w powolnym wlewie, nie krótszym niż 10 min.

Leczenie krwawienia śródmózgowego związanego z terapią heparyną drobnocząsteczkową

Wyniki metaanalizy badań z randomizacją wskazują, że ryzyko poważnych powikłań krwotocznych u chorych stosujących heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) jest niższe niż u chorych stosujących UFH [Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD001100]. W przypadku ICH związanego z terapią LMWH należy **przede wszystkim zaprzestać dalszego podawania leku**. Można rozważyć podanie siarczanu protaminy, który jednak tylko częściowo odwraca aktywność przeciwnięciową anty-Xa [van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, Makris M. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22:565–570]. Typowa dawka siarczanu

protaminy w tym wskazaniu to 1 mg na 1 mg enoksaparyny lub na 100 jednostek anty-Xa LMWH. Podobnie jak w przypadku UFH antidotum należy podawać w powolnym wlewie z uwagi na ryzyko hipotonii [Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, et al. **Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. Neurocrit Care. 2016; 24(1): 6–46].**

Leczenie krwawienia śródmózgowego związanego z terapią lekiem przeciwplateletowym

Stosowanie leków przeciwplatetowych przed wystąpieniem ICH jest czynnikiem ryzyka HE, złego rokowania oraz zwiększonego ryzyka zgonu [Law ZK, Desborough M, Roberts I, et al.

Outcomes in Antiplatelet-Associated Intracerebral Hemorrhage in the TICH-2

Randomized Controlled Trial. J Am Heart Assoc. 2021;10(5):e019130]. W przeglądzie

systematycznym obejmującym 25 badań obserwacyjnych [Thompson BB, Béjot Y, Caso V,

Castillo J, Christensen H, Flaherty ML, Foerch C, Ghandehari K, Giroud M, Greenberg

SM, et al. **Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a**

systematic review. Neurology. 2010;75:1333–1342] wykazano, że stosowanie leków

przeciwplatetowych wiązało się ze zwiększeniem ryzyka zgonu o 27%, nie wpływając w sposób

istotny na rokowanie stanu funkcjonalnego. Nie wykazano dotychczas korzyści z rutynowego

stosowania transfuzji płytek krwi, desmopresyny, czy kwasu traneksamowego (TXA) [Feldman

EA, Meola G, Zyck S, Miller CD, Krishnamurthy S, Cwikla GM, Darko W, Jennings S,

Sullivan R, Seabury R. **Retrospective assessment of desmopressin effectiveness and safety in**

patients with antiplatelet-associated intracranial hemorrhage. Crit Care Med.

2019;47:1759–1765]

[Mengel A, Stefanou MI, Hadaschik KA, Wolf M, Stadler V, Poli K, Lindig T, Ernemann

U, Grimm F, Tatagiba M, et al. **Early administration of desmopressin and platelet**

transfusion for reducing hematoma expansion in patients with acute antiplatelet therapy

associated intracerebral hemorrhage. Crit Care Med. 2020;48:1009–1017]

[Schmidt KJ, Sager B, Zachariah J, Raad BF, James EG, Fletcher JJ. **Cohort analysis of**

desmopressin effect on hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral

hemorrhage and documented pre-ictus antiplatelet use. J Clin Neurosci. 2019;66:33–37]

[Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A,

Majoie CB, Beenen LF, Marquering HA, Vermeulen M, et al; PATCH Investigators.

Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral

haemorrhage associated with anti-platelet therapy (PATCH): a randomised, open-label,

phase 3 trial. Lancet. 2016;387:2605–2613]

[Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bereczki D, Beridze M,

Christensen H, Ciccone A, Collins R, Czlonkowska A, et al; TICH- 2 Investigators.

Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): an

international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. Lancet.

2018;391:2107–2115].

Jako wyjątek należy traktować chorych z ICH, u których istnieją wskazania do pilnego leczenia neurochirurgicznego – u takich pacjentów można rozważyć transfuzję koncentratu krwinek płytkowych w celu zmniejszenia krwawienia pooperacyjnego i ryzyka zgonu [Li X, Sun Z, Zhao W, Zhang J, Chen J, Li Y, Ye Y, Zhao J, Yang X, Xiang Y, et al. **Effect of acetylsalicylic acid usage and platelet transfusion on postoperative hemorrhage and activities of daily living in patients with acute intracerebral hemorrhage.** *J Neurosurg.* 2013;118:94–103], a także pacjentów z ciężką trombocytopenią (lub innym, poważnym niedoborem jednego z czynników krzepnięcia), u których należy dążyć do uzupełnienia brakujących czynników lub przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (optymalnie w porozumieniu z Hematologiem).

Leczenie hemostatyczne ogólne

HE jest czynnikiem ryzyka pogorszenia stanu neurologicznego (ang. *neurological deterioration*, ND) oraz złego rokowania [Al-Shahi Salman R, Frantzi J, Lee RJ, et al. **Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data [published correction appears in Lancet Neurol.** 2018 Nov;17(11):933][Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. **Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage.** *Neurology.* 2006;66:1175–1181] i dotyczy co trzeciego pacjenta, u którego wstępne badanie neuroobrazowe wykonano w ciągu pierwszych 6 godzin od zachorowania [Morotti A, Boulouis G, Dowlathshahi D, et al. **Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention.** *Lancet Neurol.* 2023;22(2):159-171].

W świetle danych dotychczasowych zarówno rFVIIa, jak i TXA wykazywały jedynie umiarkowaną skuteczność w kontekście zmniejszenia ryzyka HE i nie poprawiały rokowania stanu funkcjonalnego [Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bereczki D, Beridze M, Christensen H, Ciccone A, Collins R, Czlonkowska A, et al; TICH- 2 Investigators. **Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial.** *Lancet.* 2018;391:2107–2115]

[Meretoja A, Yassi N, Wu TY, Churilov L, Sibolt G, Jeng JS, Kleinig T, Spratt NJ, Thijs V, Wijeratne T, et al. **Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial.** *Lancet Neurol.* 2020;19:980–987].

Badanie randomizowane FAST polegało na podawaniu pacjentom rFVIIa w dawkach 20 ug/kg mc. lub 80 ug/kg mc. nie później niż 4 godziny od wystąpienia ICH. Uzyskano zmniejszenie ryzyka HE (rFVIIa 80 ug/kg mc.) kosztem zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (zakrzepica tętnicza, rFVIIa 80 ug/kg mc.) bez wpływu na stan funkcjonalny [Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. **Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage.** *N Engl J Med.* 2008;358:2127–2137].

Opublikowane niedawno badanie STOP-MSU [Yassi N, Zhao H, Churilov L, et al. **Tranexamic acid versus placebo in individuals with intracerebral haemorrhage treated within 2 h of symptom onset (STOP-MSU): an international, double-blind, randomised, phase 2 trial.** *Lancet Neurol.* 2024;23(6):577-587], w którym zastosowano TXA w czasie do 2 godzin od zachorowania, nie potwierdziło skuteczności hemostatycznej TXA.

Nowych informacji w tym temacie dostarczy randomizowane badanie FASTEST (NCT03496883), którego założeniem jest szybkie (w ciągu 2 godzin, a optymalnie w ciągu 1 godziny) zastosowanie rFVIIa (80 ug/kg mc.) z jednoczasową wczesną i intensywną kontrolą ciśnienia tętniczego (cel: uzyskanie wartości ciśnienia skurczowego krwi <140 mm Hg) przy wykorzystaniu MSU. Trwa również badanie TICH-3 (ISRCTN97695350).

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z dożylnym leczeniem trombolitycznym

Dożylne leczenie trombolityczne ostrego udaru niedokrwienego mózgu może być w 6– 8% przypadków powikłane wystąpieniem objawowego krwotoku wewnątrzmożgowego [334, 335 wytyczne 2019]. Najistotniejszy z perspektywy ryzyka zgonu krwotok objawowy według definicji SITS (ognisko krwotoczne zajmujące >30% obszaru zawałowego, stwierdzone w ciągu pierwszych 24–36 h od rozpoczęcia leczenia, którego wystąpieniu towarzyszyło pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 4 pkt. w skali NIHSS lub zgon) obserwowany jest w niespełna 2% przypadków [128–132 wytyczne 2019]. Mechanizm, w jakim dochodzi do krwotoku, jest najprawdopodobniej złożony i niejednorodny, co utrudnia precyzyjne oszacowanie ryzyka jego wystąpienia u konkretnego pacjenta [335 wytyczne 2019]. Z kolei brak badań z randomizacją oraz mała liczba i niejednoznaczność wyników badań obserwacyjnych uniemożliwiają sformułowanie wniosków dotyczących optymalnego postępowania terapeutycznego [1, 122, 334, 336, 337 wytyczne 2019].

	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Organizacja i neuroobrazowanie		
Każdy chory z podejrzeniem ICH i/lub SAH powinien być jak najszybciej przekazany do szpitala dysponującego OU	Wysoka	Silny
Pacjent z ICH i/lub SAH powinien być hospitalizowany w OU albo, w uzasadnionych przypadkach, na oddziale intensywnej terapii medycznej lub oddziale neurochirurgicznym	Wysoka	Silny
Każdy pacjent z krwawieniem wewnątrzczaszkowym z wysokim ryzykiem powikłań związanych ze wzrastającym ICP powinien być	TAK: 8/12 ekspertów	

przekazany do ośrodka dysponującego zapleczem neurochirurgicznym, po ustabilizowaniu stanu ogólnego pacjenta		
Rozpoznanie ICH stawiane jest w oparciu o wynik badania neuroobrazowego (TK bez podania środka kontrastowego lub MRI z sekwencją T2*GRE lub SWI)	Wysoka	Silny
W przypadku podejrzenia ICH z przyczyną makronaczyniową [malformacja tętniczo-żylna, przetoka tętniczo-żylna opony twardej, naczyniak jamisty, rozwojowa anomalia żylna, zakrzepica zatok żylnych mózgowia, tętniak] należy uzupełnić wczesną diagnostykę o co najmniej angio-TK/MRI, w tym z możliwością wenografii	Wysoka	Silny
U pacjentów z: • ICH płatowym <70 r.ż., • ICH w strukturach głębokich/tylnej jamie <45 r.ż., • ICH w strukturach głębokich/tylnej jamie w wieku 45–70 lat bez wywiadu nadciśnienia tętniczego, zalecane jest badanie angio-TK i w uzasadnionych przypadkach veno-TK (lub MRI/MRA) celem diagnostyki w kierunku przyczyny makronaczyniowej krwawienia lub zakrzepicy zatok żylnych mózgowia, zaś w przypadku podejrzenia przyczyny makronaczyniowej i negatywnej w tym kierunku diagnostyce nieinwazyjnej – wykonanie DSA	Średnia	Silny
Przy silnym podejrzeniu przyczyny makronaczyniowej ICH i negatywnym wyjściowym badaniu DSA należy rozważyć powtórne badanie w terminie 3–6 miesięcy	Niska	Słaby
W przypadku izolowanego IVH zalecamy wykonanie DSA celem wykluczenia przyczyny makronaczyniowej	Średnia	Silny
U pacjentów z ICH wykonanie kontrolnego badania neuroobrazowego w pierwszej dobie od zachorowania może być użyteczne w kontekście oceny HE i obrzęku mózgu	Wysoka	Silny
Kontrola ciśnienia tętniczego		
Każdy pacjent z ICH wymaga intensywnego monitorowania ciśnienia tętniczego do czasu jego stabilizacji, co najmniej przez pierwsze 24 godziny hospitalizacji	Wysoka	Silny

U pacjentów z ICH wymagających obniżenia ciśnienia tętniczego w fazie ostrej choroby ostrożne miareczkowanie dawki leku z zapewnieniem ciągłej, płynnej i trwałej kontroli ciśnienia tętniczego i unikanie gwałtownych zmian i dużej zmienności ciśnienia skurczowego może być korzystne dla poprawy wyników funkcjonalnych	Średnia	Słaby
W fazie ostrej ICH leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego powinno towarzyszyć także odwrócenie działania przeciwkrzepliowego (VKA) (jeśli istnieją takie przesłanki) oraz towarzyszących hiperglikemii i podwyższonej temperatury ciała	Średnia	Słaby
U pacjentów z ICH, u których rozważa się obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w fazie ostrej choroby, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2 godzin od wystąpienia objawów i osiągnięcie docelowych wartości w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia leczenia może być korzystne pod względem ograniczenia HE i poprawy stanu funkcjonalnego	Średnia	Silny
U pacjentów z ICH o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, u których w ciągu pierwszych 6 godzin od wystąpienia objawów ciśnienie skurczowe krwi mieści się w przedziale 150–220 mm Hg, obniżenie ciśnienia skurczowego krwi do wartości docelowej 140 mm Hg i utrzymanie w zakresie 130–150 mmHg przez kolejnych 7 dni jest bezpieczne i może być uzasadnione w celu poprawy stanu funkcjonalnego	Średnia	Silny
U pacjentów z początkowym ciśnieniem skurczowym krwi ≥ 220 mm Hg stwierdzonym w ciągu pierwszych 6 godzin od wystąpienia objawów nie należy zmniejszać jego wartości o >90 mm Hg, aby uniknąć ostrego uszkodzenia nerek	Średnia	Słaby
U pacjentów z ICH o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, u których w ciągu pierwszych 6 godzin od wystąpienia objawów ciśnienie skurczowe krwi wynosi >150 mm Hg, obniżanie ciśnienia skurczowego krwi do wartości <130 mm Hg w okresie ostrym jest potencjalnie szkodliwe	Średnia	Silny
U pacjentów z ICH o nasileniu ciężkim lub z dużym ogniskiem krwotocznym albo tych, którzy wymagają chirurgicznej interwencji, bezpieczeństwo i skuteczność intensywnej terapii hipotensyjnej nie są ustalone	Niska	-

Kontrola ciśnienia wewnątrzczaszkowego		
Zaleca się standardową profilaktykę nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (farmakoterapia bólu, kontrola wartości ciśnienia tętniczego, unikanie hiper- i hipoglikemii, diagnostyka i leczenie zwyżek temperatury ciała i infekcji, zapobieganie i leczenie hiponatremii i hipowolemii, minimalizowanie stresu)	Średnia	Silny
U pacjentów z ICH/IVH i wodogłowiem, które odpowiada za zaburzenia świadomości, należy dążyć do wykonania EVD celem zmniejszenia ryzyka zgonu	Średnia	Słaby
U pacjentów z ICH/IVH bez wodogłowia w badaniach neuroobrazowych z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami świadomości można rozważyć inwazyjne monitorowanie ICP z EVD	Średnia	Słaby
Celem przejściowego obniżenia ICP można rozważyć bolus terapii hiperosmolarnej	Niska	Słaby
U pacjentów z ICH w leczeniu podwyższonego ICP sterydy nie są zalecane	Średnia	Silny
Napady padaczkowe		
U pacjentów z ICH i zaburzeniami świadomości w stopniu nieproporcjonalnym do skali uszkodzenia mózgowia zasadne jest monitorowanie EEG w trybie ciągłym ≥ 24 godz.	Średnia	Silny
Leczenie przeciwpadaczkowe w prewencji pierwotnej napadów nie jest zalecane	Średnia	Słaby
Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych		
U niechodzących pacjentów z ICH w ramach profilaktyki VTE zalecane jest zastosowanie IPC	Wysoka	Silny
U niechodzących pacjentów z ICH profilaktyczna dawka UFH/LMWH może być skuteczna w celu zmniejszeniu ryzyka PE	Wysoka	Silny

U niechodzących pacjentów z ICH włączenie dawki profilaktycznej UFH/LMWH w ciągu 24–48 godz. od początku incydentu może być zasadne dla zmniejszenia ryzyka VTE, przy uwzględnieniu ryzyka HE	Średnia	Słaby
U pacjentów z ICH i VTE, u których leczenie przeciwkrzepliwe nie może być jeszcze zastosowane, zasadne może być czasowe wszczepienie filtru do żyły głównej dolnej	Niska	Słaby
U większości pacjentów z ICH i VTE można rozważyć włączenie UFH/LMWH w dawce leczniczej już po 1 tyg. od początku incydentu	Niska	Słaby
Leczenie swoiste		
U pacjentów z ICH nie zaleca się podawania TXA i rFVIIa	Wysoka	Silny
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych należy natychmiast je odstawić i zastosować leczenie odwracające działanie przeciwkrzepliwe (z zastrzeżeniem specyfiki sytuacyjnej – patrz poniżej) tak szybko, jak to możliwe	Wysoka	Silny
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem VKA i $INR \geq 2,0$ zalecana jest podaż 4F PCC celem korekty INR i zmniejszenia ryzyka HE	Wysoka	Silny
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem VKA i INR w przedziale 1,3–1,9 podaż 4F PCC może być zasadna celem korekty INR i zmniejszenia ryzyka HE	Niska	Silny
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem VKA i $INR \geq 1,3$ oprócz PCC należy dodatkowo podać 10 mg wit. K dożylnie.	Średnia	Silny
U niektórych pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem inhibitorów FXa zasadne jest podanie andeksanetu alfa: 4. Pacjenci, u których stwierdzono progresję kliniczną i/lub radiologiczną* bez względu na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, uwzględniając kryteria wykorzystane w badaniu ANNEXA-I 5. Pacjenci bez progresji klinicznej/radiologicznej z niewielkim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym,	1. TAK: 12/12 ekspertów 2. TAK: 9/12 ekspertów 3. NIE: 9/12 ekspertów	

uwzględniając kryteria wykorzystane w badaniu ANNEXA-I 6. Pacjenci bez progresji klinicznej/radiologicznej z wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, uwzględniając kryteria wykorzystane w badaniu ANNEXA-I *drugie badanie neuroobrazowe w przebiegu pierwszych 6 godzin od wystąpienia pierwszych objawów		
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem dabigatranu zasadne jest podanie idarucyzumabu	Średnia	Silny
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem inhibitorów czynnika Xa lub dabigatranu można rozważyć podaż 4F PCC lub PCC w celu poprawy hemostazy w razie niedostępności antidotum specyficznego lub gdy antidotum nie może być zastosowane	Średnia	Silny
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem inhibitorów czynnika Xa lub dabigatranu z ostatnią dawką leku przyjętą w ciągu kilku godzin podaż węgla aktywowanego może być zasadna	Niska	Słaby
U pacjentów z ICH, którzy przyjmowali leki przeciwplatekcyjne przed zachorowaniem i są kandydatami do pilnego leczenia neurochirurgicznego można rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych w celu zmniejszenia krwawienia pooperacyjnego i ryzyka zgonu	Średnia	Silny
U pacjentów z ICH, którzy przyjmowali leki przeciwplatekcyjne przed zachorowaniem i nie są kandydatami do pilnego leczenia neurochirurgicznego nie jest zalecane przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych	Średnia	Silny
W przypadku poważnego niedoboru jednego z czynników krzepnięcia lub ciężkiej trombocytopenii należy dążyć do uzupełnienia brakujących czynników lub przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych po dodatkowej konsultacji lekarza hematologa (?)	Niska	Słaby
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem UFH podanie siarczanu protaminy jest zasadne	Średnia	Słaby
U pacjentów z ICH związanym ze stosowaniem LMWH podanie siarczanu protaminy jest zasadne	Niska	Słaby

Jeżeli pentasacharyd stosowany był w dawce terapeutycznej, można rozważyć podanie 4F PCC	Niska	Słaby
W przypadku wystąpienia krwotoku wtórnego do dożylnego leczenia trombolitycznego należy – w przypadku alteplazy – niezwłocznie zakończyć jej wlew, a następnie stosować się do ogólnych zasad postępowania w krwawieniu śródmózgowym	Średnia	Silny
Elementy leczenia operacyjnego		
Hemikraniektomia odbarczająca z ewentualnym usunięciem krwi może zwiększyć szanse przeżycia i tym samym może być rozważona u pacjentów z nadnamiotowym ICH ze znacznymi zaburzeniami przytomności, wyraźnym przemieszczeniem struktur linii pośrodkowej na stronę przeciwną lub u chorych, których stan nie ulega poprawie po wdrożeniu innych metod redukcji ICP	Niska	Słaby
Hemikraniektomia odbarczająca bez usunięcia krwiaka może poprawić rokowanie i tym samym może być rozważona u pacjentów z dużym deficytem neurologicznym spowodowanym przez ICH do struktur głębokich półkuli mózgu	Niska	Słaby
Należy dążyć do minimalnie inwazyjnego usunięcia ogniska krwotocznego u pacjentów z płatowym ICH znacznych rozmiarów	Średnia	Silny