

Intracerebrální hematom při léčbě dabigatranem léčený idarucizumabem

Petr Štěpán, Miroslav Škoda, Lucie Štěpánová, Renata Listoňová

Iktové centrum Neurologického oddělení, Oblastní nemocnice Náchod, a.s.

SOUHRN

Klíčová slova:

Dabigatran
Idarucizumab
Intracerebrální hematom

Prezentujeme případ 76leté ženy s malým intracerebrálním hematodem hypertonické etiologie, který vznikl za současné antikoagulační léčby dabigatranem pro paroxysmální fibrilaci síní. Po ověření trvání účinku dabigatranu byla nemocná léčena idarucizumabem. Při následující CT kontrole nedošlo k progresi velikosti hematomu, neurologický deficit zůstal stabilní a v následujícím průběhu se pacientka plně uzdravila.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Dabigatran
Idarucizumab
Intracerebral hemorrhage

We present a case of a 76-year-old woman with a small intracerebral hematoma caused by arterial hypertension who was treated with dabigatran for paroxysmal atrial fibrillation at the time of hemorrhage onset. The persisting dabigatran effect was confirmed and the patient was treated with idarucizumab. There was no progression in the control CT scan, the neurological deficit stayed stable and the patient fully recovered later.

Úvod

Intracerebrální krvácení představuje ve srovnání s mozkovou ischemií méně častý, ale závažnější typ cévní mozkové příhody s vysokou mortalitou a funkční závislostí. Vznik krvácení a jeho časná progresie je spojována zejména s arteriální hypertenzí a koagulačními poruchami, včetně léky navozenými koagulopatiemi. Prvním cílem léčby je zabránit zvětšování hematomu urgentní korekcí arteriální hypertenze a koagulopatie, jsou-li tyto faktory přítomny.

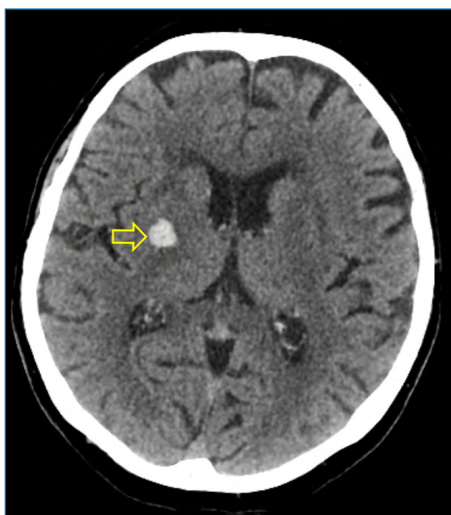
Kazuistika

Jde o 76letou ženu sledovanou kardiologem po náhradě aortální chlopně bioprotézou v září 2016. Operační výkon byl komplikovaný, došlo k vývoji kardiogenního šoku, disseminované intravaskulární koagulace (DIC) a v perioperačním období se vyskytla fibrilace síní. V dalším průběhu byla pacientka bez známek srdečního selhání, s normální systolickou funkcí levé komory (ejekční frakce

65 %), byla sledována pro středně významnou mitrální a trikuspidální regurgitaci. V listopadu 2016 byla zjištěna recidiva fibrilace síní, po navýšení dávky beta-blokátoru došlo k verzi na sinusový rytmus a nemocná byla antikoagulována dabigatranem. Dále byla léčena pro arteriální hypertenzi. Ostatní anamnéza již byla s ohledem na nynější onemocnění málo významná (chronická žilní insuficience, stp. apendektomie a stp. operaci varixů dolních končetin). V době našeho kontaktu s nemocnou užívala přípravek Pradaxa 150 mg 2× denně, beta-blokátor a diuretikum.

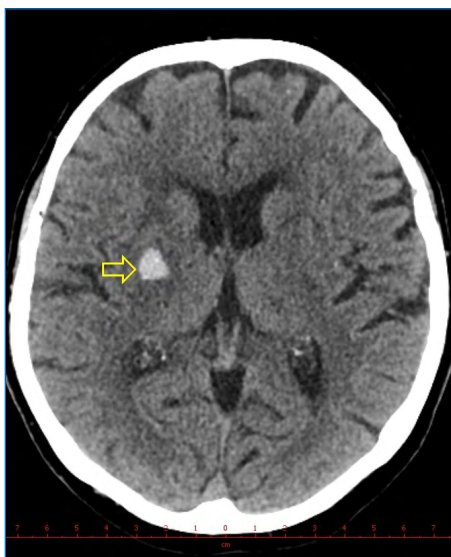
15. 2. 2018 v 9.50 hodin byla přivezena RZP do iktového centra naší nemocnice pro pokles levého ústního koutku a zhoršenou artikulaci. Objektivně byla patrna lehká centrální paréza n. facialis vlevo, lehká akrální paréza levé horní končetiny a lehká dysartrie, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 3, měla mírnou arteriální hypertenzi 150/75 mm Hg. Urgentně byl proveden odběr krve k laboratorním testům včetně koagulačních vyšetření a následně nativní CT mozku, kde se zobrazil intracerebrální hematom vpravo v corona radiata o velikosti 12 × 10 × 20 mm, tedy velmi malého objemu, kolem 1 cm³

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Štěpán, Iktové centrum Neurologického oddělení, Oblastní nemocnice Náchod, a.s., Purkyňova 446, 547 01 Náchod, e-mail: petrstepan1@email.cz



Obr. 1 – První snímek ze dne 15. 2. 2018 ukazuje malý intracerebrální hematom v corona radiata v blízkosti capsula interna velikosti 12 x 10 x 20 mm.

(obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=128&pid=1354&file=901>). Pro pochybnosti ohledně trvání antikoagulačního účinku dabigatranu jsme po přijetí na JIP vyšetřili aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT) k ověření antikoagulačního stavu (přesné stanovení koncentrace dabigatranu v plazmě nebylo na našem pracovišti urgentně k dispozici). Nejprve systémem POCT byla stanovena hodnota 31,6 s, což je hodnota mírně nad hranicí normy. Proto jsme urgentně podali idarucizumab v dávce 5 mg i.v. k zabránění další progresi velikosti hematomu. Později, již po reverzi antikoagulace, byl k dispozici laboratorní výsledek APTT, který potvrzuje nález z POCT (31,8 s, APTT poměr 1). Kontrolní hodnota APTT po reverzi byla 25,9 s. Korekce arteriální hypertenze nebyla nutná. Vzhledem k velmi malé velikosti hematomu a jeho uložení v hlubokých strukturách hemisféry nebyla indikována operační léčba. Kont-



Obr. 2 – Kontrolní CT zobrazení ze dne 16. 2. 2018 je beze změny velikosti hemoragie.

rolní CT mozku provedené následující den nevykazovalo žádnou progresi nálezu (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=128&pid=1354&file=902>). Klinický stav zůstal v době hospitalizace příznivý, nenastala porucha vědomí ani zhoršení neurologického deficitu. Léčba dabigatranem byla přerušena na dva týdny, pak byla znovu vrácena v dávce 2x 110 mg. Pro mírnou arteriální hypertenzi byl přidán inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). 23. 2. 2018 byla nemocná propuštěna domů. Při dalších ambulantních kontrolách byla zcela bez obtíží, soběstačná, objektivní neurologický deficit se později plně upravil. Až do června 2019, kdy byla nemocná naposledy ošetřena v naší nemocnici, nedošlo k recidivě krvácivých komplikací léčby ani k ischemické cévní mozkové příhodě.

Souvislosti

Intracerebrální hemoragie (ICH) představuje asi 15 % všech cévních mozkových příhod, jde však o závažnější variantu mozkové příhody s mortalitou asi 40 % v prvních 30 dnech a asi 50 % v prvním roce po krvácení.¹ Jen 20 % nemocných je po šesti měsících bez závažnějšího postižení.² Většina (až 70 %) všech intracerebrálních krvácení je způsobena arteriální hypertenzí a tyto nemocní nejčastěji krváčí do hlubokých struktur mozku (bazální ganglia, capsula interna, thalamus, ale také mozeček) a hovoří se o tzv. typickém hypertonickém krvácení. Z ostatních příčin krvácení je nutno jmenovat poruchy koagulace včetně lékově navozených, abúzus alkoholu, různé druhy vaskulárních malformací, cerebrální amyloidovou angiopatii, tumory aj. Nehypertonické krvácení je častěji lokalizováno více k povrchu mozku v mozkových lalocích a hovoří se o tzv. lobární, atypické hemoragii.

Důležité je, že asi u jedné třetiny nemocných s ICH dojde k progresi velikosti hematomu při pokračujícím krvácení a tato situace je spojena s klinickou deteriorací.³ U tří čtvrtin z nich v prvních čtyřech až šesti hodinách, u zbylé čtvrtiny onemocnění progreduje do 24 hodin po vzniku. Tato pokračující hemoragie je pravděpodobnější zejména u nemocných s nekontrolovanou arteriální hypertenzí, s koagulační poruchou nebo např. v případě krvácení z tepenného aneurysmatu. U warfarinizovaných pacientů dojde k této progresi častěji, asi u 54 % nemocných,⁴ u nových perorálních antikoagulancií (NOAC) nejsou přesná čísla známa, v jedné menší sestavě šlo o 38 %.⁵ Proto je základem konzervativní terapie ICH urgentní korekce nekontrolované hypertenze a koagulační poruchy, jsou-li tyto faktory přítomny.^{4,6} Menší část nemocných, zejména v některých případech lobárních hematomů, vyžaduje chirurgickou evakuaci hematomu. U části nemocných s velmi objemným hematomem nemůžeme očekávat dobrý výsledek při žádném druhu léčby a nevhodnějším postupem je pak paliativní péče.

Intrakraniální krvácení je nejobávanější komplikací antikoagulační léčby. Roční riziko intracerebrálního krvácení se pohybuje mezi 0,3–0,6 % u nemocných užívajících antagonisty vitamínu K a mezi 0,1 až 0,2 % u nemocných užívajících NOAC.⁴ Obecně přijímanou příčinou ICH i u těchto nemocných je onemocnění malých tepen mozku – lipohyalinóza u arteriální hypertenze nebo uklá-

dání beta-amyloidu v případě cerebrální amyloidové angie.⁴ Antikoagulace pak podpoří tvorbu a progresi hematomu, není však základní příčinou jeho vzniku.

Dojde-li ke vzniku závažného krvácení, je vhodné urgentní stanovení míry antikoagulace u konkrétního pacienta. V případě warfarinu jde o rutinní stanovení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). U dabigatranu lze stanovit jeho koncentraci nebo se lze do určité míry orientovat podle APTT, kdy normální hodnota prakticky vylučuje významnou aktivitu dabigatranu, ale již lehké prodloužení může znamenat plnou antikoagulaci, případně stanovením trombinového času (TT). Xabany více ovlivňují protrombinový čas (PT), k přesnému hodnocení je nutné stanovení specifického antiXa.

Od roku 2015 je k reverzi antikoagulačního účinku dabigatranu k dispozici idarucizumab, což je Fab fragment humanizované monoklonální protilátky proti dabigatranu, který má k němu 350× vyšší afinitu než k trombinu. Jeho podání vede k okamžitému a úplnému zrušení účinku dabigatranu a vzhledem k specifickému charakteru účinku nevede k prokoagulačnímu stavu.⁷ Efekt trvá dostatečně dlouho, takže není nutné opakované podání.

V případě jiné antikoagulační léčby je korekce koagulace problematictější a často neúplná. Při léčbě nízkomolekulárními hepariny můžeme protamin sulfátem korigovat jen asi 60 % antiXa aktivity.⁸ U warfarinu podáváme vitamin K i.v., ale nástup účinku je o několik hodin opožděn, proto je nutné aplikovat i koncentrát protrombinového komplexu (PCC) v dávce 25–50 IU/kg.⁴ U dříve doporučené čerstvě zmrazené plazmy hrozí riziko přetížení oběhu, rychlost podání je výrazně pomalejší než u PCC a výsledky léčby signifikantně horší.^{9,10}

U xabanů je indikováno podání PCC v dávce 50 IU/kg,^{4,11} ale i zde se pravděpodobně jedná o neúplnou úpravu koagulačního stavu.

Diskuse

V našem případě se jednalo o malou typickou intracerebrální hemoragii s aktivní léčbou dabigatranem. Operační léčba v tomto případě nebyla vhodná. Akutní agresivní korekce arteriální hypertenze nebyla nutná, nemocná měla jen krátce mírnou hypertenzi, po přijetí již byla normotenzní. Účinná antikoagulační terapie však vyžadovala rychlou korekci, jinak by hrozilo riziko pokračujícího krvácení s vývojem těžkého neurologického deficitu až s možností fatálního zakončení. Protože byla naše pacientka léčena dabigatranem, mohli jsme reverzi antikoagulačního účinku provést okamžitě idarucizumabem podaným intravenózně. Žádné nežádoucí účinky jsme nepozorovali. Úspěšná korekce i její přetrvávání do dalšího dne pak byla ověřena poklesem hodnot APTT do normálních mezí a také nepřítomností progresu – jak klinické, tak CT zobrazení.

Podle našeho názoru má urgentní úprava koagulační poruchy zásadní význam právě u malých a středních krvácení, kde léčba zabrání progresi a můžeme očekávat přijatelný výsledek léčby, jako tomu bylo u naší nemocné. Naopak u velmi objemných hematomů, kde je nemocný

již iniciálně komatózní nebo má velmi těžký neurologický deficit, je často jakákoli léčba marná.

Souhrn

S nemocnými s intracerebrálním krvácením, které vznikne při současné antikoagulační terapii NOAC, se pro jejich široké rozšiřování do běžné klinické praxe zákonitě budeme setkávat stále častěji. Otázka rychlého zrušení jejich účinku se tak stává velmi aktuální. Léčba dabigatranem přináší nemocnému nejen dobrou ochranu před ischemickými ikty, ale současně i možnost velmi rychlého a bezpečného přerušování léčby. Jak je vidět z této kazuistiky, ani intracerebrální krvácení při antikoagulační léčbě nemusí při vhodně zvoleném léčebném postupu končit nepřiznivě. V řadě případů zřejmě můžeme předejít trvalému neurologickému postižení nemocného nebo fatálnímu konci. Nelze pominout ani fakt, že existence antidota je také významným psychologickým faktorem, který hraje roli při výběru antikoagulační a spolupráci nemocného při léčbě.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmu

Rukopis dosud nebyl publikován v tištěné nebo elektronické podobě a není posuzován k publikování v jiném tištěném nebo elektronickém médiu.

Všichni autoři přečetli a schválili konečnou verzi článku.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Popisovaná práce byla provedena v souladu s Etickým kódem Světové lékařské asociace (World Medical Association) (Helsinskou deklarací).

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=128&pid=1354>

Literatura

1. J.P. Broderick, T.G. Brott, J.E. Duldner, et al., Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality, *Stroke* 24 (1993) 987–993.
2. J. Bauer, Léčba intracerebrálního krvácení – skepse nebo optimizmus?, *Neurologie pro praxi* 6 (2006) 315–318
3. T. Brott, J. Broderick, R. Kothari, et al., Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage, *Stroke* 28 (1997) 1–5.
4. T. Steiner, J.I. Weitz, R. Veltekamp, Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents, *Stroke* 48 (2017) 1432–1437.
5. J.C. Purrucker, K. Haas, T. Rizos, et al., Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants, *JAMA Neurology* 73 (2015) 1–10.
6. C.S. Anderson, E. Heeley, Y. Huang, et al., Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage, *New England Journal of Medicine* 368 (2013) 2355–2365.
7. C.V. Pollack Jr, P.A. Reilly, R. Bernstein, et al., Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran, *Thrombosis and Haemostasis* 114 (2015) 198–205.
8. I.S. Tawil, D.B. Seder, J. Duprey, Emergency management of coagulopathy in acute intracranial hemorrhage, *EM Critical Care* 2 (2012) 1–20.

9. T. Steiner, S. Poli, M. Griebel, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial, *Lancet Neurology* 15 (2016) 566–573.
10. J.N. Goldstein, M.A. Refaai, T.J. Milling Jr, et al., Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial, *Lancet* 385 (2015) 2077–2087.
11. H. Zahir, K.S. Brown, A.G. Vandell, et al., Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate, *Circulation* 131 (2015) 82–90.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Petr Štěpán vystudoval všeobecné lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Po promoci v roce 2001 nastoupil na Neurologické oddělení Nemocnice Litomyšl. Od roku 2006 do roku 2008 pracoval na Neurologické klinice FN Hradec Králové a Lékařské fakultě UK v Hradci Králové. Od roku 2008 pracuje v Oblastní nemocnici Náchod, kde se věnuje problematice cévních mozkových příhod jako vedoucí lékař jednotky intenzivní péče Neurologického oddělení.