

Vliv antikoagulační a antiagregační terapie na rozsah, vývoj a prognózu akutního kraniocerebrálního poranění

The Effect of Anticoagulation and Anti-Aggregation Treatment on the Extent, Development and Prognosis of Acute Craniocerebral Injury

J. CHRASTINA^{1,2}, D. HRABOVSKÝ¹, M. ZVAROVÁ³, I. ŘÍHA^{1,2}, Z. NOVÁK^{1,2}

¹ Neurochirurgická klinika LF MU FN u sv. Anny v Brně, Brno

² CEITEC MU Brno

³ Oddělení klinické hematologie FN u sv. Anny v Brně, Brno

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

A retrospective analysis of the effect of anticoagulation and anti-aggregation treatments on the post-injury clinical status, frequency of necessary surgical interventions including re-operations, course of intracranial haemorrhage dynamics and treatment outcome in patients with acute traumatic intracranial haematoma.

MATERIAL AND METHODS

The group consisted of 328 patients with acute post-traumatic intracranial haemorrhage treated at the author's institution from 2008 to 2012. Fifteen patients with anticoagulation therapy (warfarin; 8 females, 7 males; median age, 72.0 years) and 46 patients with anti-aggregation treatment (21 females, 25 males; median age, 75.5 years; 37 with acetylsalicylic acid, 5 with thienopyridines, 2 with new antithrombotics and 2 taking dual anti-aggregation therapy), all older than 55 years, were included in statistical analysis.

The post-injury clinical condition (Glasgow Coma Scale), incidence of haemorrhagic contusions, intracranial haematoma progression, particularly when surgery was indicated, incidence of re-operations and treatment outcome (Glasgow Outcome Scale – GOS) were the study parameters. The control group included 77 patients with post-traumatic intracranial haematoma with normal coagulation who were older than 55 years (27 females, 50 males; median age, 67 years). Patients younger than 55 years and those with normal coagulation were not included in the statistical analysis. The treatment of all patients with anti-aggregation or anticoagulation therapy was consulted with the haematology specialist.

RESULTS

The median age and initial status evaluated by the Glasgow Coma Scale were similar in the groups of anti-aggregated and anticoagulated patients and the control group. The number of good treatment outcomes, as evaluated by the GOS, was significantly higher in the anti-aggregated patients than in those on warfarin. A comparison of anti-aggregated, anticoagulated and normal coagulation patients did not show any statistically significant differences in the incidence of patients operated on, in the incidence of haemorrhagic contusions requiring surgery as a marker of the severity of brain parenchyma injury, intracranial haemorrhage progression with time, particularly when requiring surgery, and the rate of re-operations. However, when comparing the group of anti-aggregated patients with the control group, the higher incidence of haemorrhagic contusions and the lower number of patients requiring surgery were found to be close to the level of statistical significance.

DISCUSSION

The positive effect of anti-aggregation and anticoagulation treatment on the morbidity and mortality from cardiovascular diseases should be regarded in relation to a higher risk of haemorrhagic complications. If a bleeding complication occurs, the possibility of neutralising this treatment should be considered, but this is particularly difficult in new agents. The relationship between anti-aggregation or anticoagulation treatment and the treatment results in the patients with head injury is particularly important from the neurosurgical point of view, because the relevant literature data are ambiguous.

CONCLUSIONS

The results did not confirm any statistically significant adverse effects of anticoagulation or anti-aggregation treatment on the severity of post-injury status and risk of intracranial bleeding progression. The incidence of poor outcomes is higher in anticoagulated patients than in anti-aggregated patients. Although not reaching the level of statistical significance, the results also indicate higher risk of significant haemorrhagic brain contusions in anti-aggregated patients.

Key words: craniocerebral injury, traumatic intracranial haemorrhage, anticoagulation therapy, anti-aggregation treatment, brain contusion.

ÚVOD

Počet nemocných s antitrombotickou (antikoagulační i antiagregační) terapií v České republice je možno odhadnout až na 1 000 000. Tomuto zdánlivě vysokému číslu ovšem odpovídá počet nemocných dispenzarizovaných pro ischemickou chorobu srdeční (750 000 osob) a dolních končetin (100 000 osob), stav po cévní mozkové příhodě (280 000 osob) a fibrilaci síní (100 000 osob).

Indikace podání antikoagulační nebo antiagregační terapie vyplývá z mechanismu působení obou lékových skupin. Podstatou efektu antiagregační terapie je ovlivnění aktivace destičkové hemostázy. Podání je tedy indikováno při postižení tepenného řečiště (nejčastěji při ateroskleróze), endoteliální dysfunkci nebo generalizované aktivaci destiček (například při zánětlivé afekci). Koagulační kaskáda (cíl antikoagulační terapie) je primárně aktivována při oblenění průtoku – flebotrombóza, stáza v oušku síně při fibrilaci a stav po implantaci cizorodých materiálů do cévního řečiště (6). Metaanalýza literárních dat ukazuje, že podávání antitrombotik (antikoagulancií i antiagregancií) snižuje mortalitu u kardiovaskulárních chorob o 20–25 %. Antitrombotická léčba je ovšem spojena s rizikem hemoragických komplikací, jako je krvácení do zažívacího traktu (0,2–0,6 % léčených nemocných ročně) a do mozku (o řád nižší, mortalita až 67 %) (2, 8, 13, 15).

Antiagregační nebo antikoagulační terapie je indikována převážně u nemocných vyšších věkových kategorií. Zde je nutné uvést, že i když výskyt kraniocerebrálních poranění v populaci vrcholí ve věkové skupině 15–24 let, další nárůst jejich četnosti začíná ve věku 60–65 let (24, 28). V této věkové kategorii také narůstá četnost komorbidit, které vyžadují antiagregační nebo antikoagulační terapii. Možným negativním důsledkem antiagregační a antikoagulační léčby u zraněných s traumatem hlavy je zvýšení četnosti a rozsahu intrakraniálního krvácení a z toho vyplývající těžší poúrazový stav a horší výsledek léčby. I když literární data zabývající se vlivem antiagregační (5, 9, 11, 14, 22, 27) nebo antikoagulační terapie (1, 5, 7, 9, 11, 26, 27) na výsledek terapie u nemocných s nitrolebním úrazovým krvácením nepřinášejí v tomto ohledu jednoznačné výsledky, poúrazové nitrolební krvácení u nemocného se zavedenou antiagregační nebo antikoagulační terapií vnímáme jako závažný stav, na který je nutné okamžitě reagovat rychlou klinickou i laboratorní diagnostikou, cílenou terapií a přípravou k operačnímu zákroku ve spolupráci s hematologem, volbou rozsahu a načasování operace a adekvátní pooperační léčbou.

Cílem práce je vyhodnocení vlivu antikoagulační a antiagregační terapie na klinický stav a konečný výsledek terapie u zraněných s prokázaným poúrazovým nitrolebním krvácením. S tímto cílem souvisí také problematika vlivu antitrombotické terapie podávané před úrazem na rozsah poranění mozku, dynamiku nitrolebního krvácení v čase a nutnost operačních výkonů. V práci jsou rozebrány i možnosti hematologické terapie u zraněných s antitrombotickou terapií a intrakraniálním úrazovým krvácením.

SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

Ve sdělení jsou analyzováni zranění s poúrazovým nitrolebním krvácením (epidurální a subdurální hematom, subarachnoidální traumatické krvácení, hemoragicky transformovaná kontuze mozku, traumatický intracerebrální hematom a poúrazové nitrokomorové krvácení), kteří byli v letech 2008–2012 konzultováni nebo hospitalizováni na pracovišti autorů. Soubor tedy zahrnuje zraněné hospitalizované na neurochirurgii i na jiných konzultujících pracovištích, pokud bylo možné získat z dostupné dokumentace potřebná data. U zraněných byly zjišťovány následující údaje: věk, pohlaví, závažnost stavu zraněného (Glasgow Coma Scale – GCS), dynamika ložiska krvácení (progrese nebo stacionární stav), rozsah poranění mozku hodnocený pomocí přítomnosti CT verifikovaného kontuzně hemoragického ložiska nebo úrazového intracerebrálního hematomu, četnost operačních výkonů primárních i nutných revizí a výsledný stav nemocného hodnocený pomocí Glasgow Outcome Scale (GOS 5 – bez deficitu, soběstačný, 4 – s neurologickým deficitem, ale soběstačný, 3 – při vědomí, ale nesoběstačný, 2 – vegetativní stav, 1 – úmrtí). Tíže poruchy vědomí byla stanovena na základě stavu zraněného při přijetí na neurochirurgickou kliniku. Pokud byl zraněný přijat na neurochirurgii tlumený na řízené ventilaci, byl stav hodnocen podle nálezu před intubací podle záznamu záchranné služby nebo dokumentace z referujícího pracoviště.

Finální hodnota GOS byla stanovena na základě výsledku poslední ambulantní kontroly s odstupem alespoň 2 měsíců po úrazu nebo z hospitalizačních zpráv zařízení, kam byl zraněný předán k další terapii, pokud se na naplánovanou a doporučenou ambulantní kontrolu nedostavil. I zde byl vyžadován odstup alespoň 2 měsíce.

V závislosti na podávané medikaci a stavu hemokoagulace byli zranění rozděleni do 4 skupin – warfarinizovaní (INR + anamnéza nebo dokumentace), s antiagregační terapií (anamnéza nebo dokumentace), s koagulopatií jiného původu (ověřenou pomocí hemokoagulačních vyšetření nebo s léky ovlivňujícími srážení krve – např. nízkomolekulární heparin, Valproát) a s normální hemokoagulací. U všech zraněných v prvních třech skupinách byla provedena hematologická konzultace a v spolupráci s hematologem byla vedena i terapie.

Pro účely statistického vyhodnocení (Institut biostatistiky a analýz MU) byly proměnné typu věk a Glasgow Coma Scale popsány pomocí mediánu a 5%–95% percentilu. Soubor zahrnoval 15 warfarinizovaných zraněných (8 žen, 7 mužů, medián věku 72,0 let, 5.–95. percentil 55–84 let) s průměrnou hodnotou INR 2,39 (u jednoho zraněného INR 5,42, jednou hodnota INR neměřitelná při předávkování) a 46 zraněných s antiagregační terapií (21 žen, 25 mužů, medián věku 75,5 let, 5.–95. percentil 55–83 let). Ve skupině zraněných s antiagregační terapií byla nejčastěji podávána kyselina acetylsalicylová (ASA, 37 zraněných), podíl ostatních preparátů byl nižší (thienopyridinové deriváty – klopidogrel nebo ticlodipin – 5 zraněných, Pradaxa – dabi-

Tab. 1. Základní charakteristika souboru

Hodnocená skupina	Počet zraněných	Nejčastější mechanismy úrazu	Četnost polytraumat	Věk (medián, 5.- 95. percentil)	GCS (medián, 5.- 95. percentil)
Antikoagulační terapie	15	pád 66,7% jízda na kole 13,4%	0%	72,0 (55,0–84,0)	13 (3 – 15)
Antiagregační terapie	46	pád 62,9% sražení motorovým vozidlem 14,3%	7,1%	75,5 (55,0–88,0)	13 (3 – 15)
Kontrolní soubor	77	pád 56,5% pád z výšky 8,1%	9,7%	67,0 (55,0–91,0)	13 (3 – 15)

Tab. 2. Srovnání zraněných s antiagregací a antikoagulací s kontrolním souborem (normální koagulace) – věk, tíže poruchy vědomí, výsledek terapie

	Normální koagulace	Antiagregace	p	Warfarin	p
Věk	67,0 (55,0–91,0)	75,5 (55,0–88,0)	0,056	72,0 (55,0–84,0)	0,283
GCS – kategorie poruchy vědomí					
lehká	47 (61,0%)	30 (65,2%)	0,420	8 (53,3%)	0,166
střední	15 (19,5%)	5 (10,9%)		1 (6,7%)	
těžká	15 (19,5%)	11 (23,9%)		6 (40,0%)	
GOS – kategorie stavu pacienta					
GOS 4–5	46 (59,7%)	30 (65,2%)	0,571	5 (33,3%)	0,088
GOS 1–3	31 (40,3%)	16 (34,8%)		10 (66,7%)	

gatan 1 zraněný, terutroban 1 zraněný a duální antiagregace – ASA a clopidogrel – 2 zranění). Protože žádný zraněný s antiagregační nebo antikoagulační terapií nebyl mladší než 55 let, byly sledované parametry v obou skupinách porovnávány se skupinou zraněných bez medikace potenciálně ovlivňující hemostázu a bez laboratorních známek koagulopatie starších 55 let. Jednalo se o 77 zraněných (27 žen, 50 mužů, medián věku 67,0 let, 5.-95. percentil 55–91 let). Základní charakteristiku uvedených skupin z hlediska počtu zraněných, nejčastějšího mechanismu úrazu, četnosti polytraumat, věkových charakteristik a hodnot GCS shrnuje tabulka 1.

Skupina s koagulační poruchou jiné etiologie zahrnovala 68 zraněných (15 žen, 53 mužů), z toho 24 starších než 55 let (14,8 % ze zraněných starších 55 let). Ovšem etiologie koagulačních poruch byla v této skupině velmi různorodá (například stav po polytraumatu, hepatopatie, antiepileptická medikace, heparinizace), proto tito zranění nebyli do statistické analýzy zařazeni. Ve skupině zraněných s normální hemokoagulací ve věku pod 55 let bylo 122 zraněných (14 žen, 108 mužů). Pro statistické srovnání stavu zraněných po poranění byly srovnávány soubory rozděleny podle tíže poruchy vědomí do skupin lehkých (GCS 13–15), středních (9–12) a těžkých poranění (3–8).

Rozdíl mezi srovnávanými skupinami zraněných byl hodnocen pomocí Mannova-Whitneyho U testu. Rozdíl mezi vícekategoriálními proměnnými (např. počty zraněných podle tíže poruchy vědomí) byl testován pomocí Chí-kvadrát testu maximální věrohodnosti. Kategoriální proměnné s dvěma kategoriemi (dobrý – GOS 4,5 a špatný – GOS 1–3 výsledek léčby) byly popsány pomocí absolutní a relativní četnosti a rozdíl byl testován pomocí Fisherova testu. Při porovnání četnosti nutných operací, CT verifikovaných kontuzně hemoragických ložisek, progresu intrakraniální hemoragie, progresu intrakraniální hemoragie s nutností operace a operačních revizí byl rozdíl mezi hodnocenými skupinami

testován pomocí Fisherova testu (hladina statistické významnosti 0,05–5 %).

Porovnání věku ve skupinách zraněných s antiagregační terapií, warfarinizovaných zraněných a kontrolní skupině zraněných s normální hemokoagulací ve věku nad 55 let neprokázalo mezi výše uvedenými skupinami statisticky významný rozdíl. Hladině statistické významnosti se ovšem blíží vyšší medián věku ve skupině zraněných s antiagregační terapií (75,5 let) ve srovnání se zraněnými s normální koagulací (67,0 let) ($p = 0,056$). Podobně při porovnání uvedených skupin z hlediska stavu zraněných po úrazu nebyl mezi hodnocenými skupinami prokázán statisticky významný rozdíl, a to nejen při hodnocení mediánu hodnot GCS (13 ve všech skupinách), ale i při srovnání počtu zraněných ve skupinách s lehkým (warfarinizovaní 53,3 %, antiagregace 65,2 %, kontrolní skupina 61,0 %), středním (warfarinizovaní 6,7 %, antiagregace 10,9 %, kontrolní skupina 19,5 %) i těžkým poraněním (warfarinizovaní 40 %, antiagregace 23,9 %, kontrolní skupina 19,5 %). Hodnota p při srovnání skupiny zraněných s antiagregací a kontrolní skupinou byla $p=0,42$ a při srovnání skupiny warfarinizovaných zraněných s kontrolní skupinou byla $p=0,166$.

VÝSLEDKY

Při hodnocení výsledku terapie (dobrý výsledek GOS 4 a 5, špatný výsledek 1 – 3) byly při porovnání skupin zraněných s warfarinem a antiagregační terapií prokázány významně lepší výsledky u zraněných s antiagregační terapií (podíl dobrých výsledků u zraněných s warfarinem 33,3 %, podíl dobrých výsledků u zraněných s antiagregací 65,2 % ($p = 0,039$)). V souboru warfarinizovaných zraněných bylo doporučené rozmezí INR výrazně překročeno pouze u dvou a oba tito zranění zemřeli. Ovšem při srovnání podílu zraněných s dobrým výsledkem ve skupinách s warfarinem (33,3 %) a v souboru zraněných s normální hemokoagulací (59,7 %) vyšší počet

lepších výsledků ve skupině s normální koagulací statistické významnosti nedosahuje ($p=0,088$). Stejně tak není prokázána statistická významnost překvapivě lehce vyššího podílu dobrých výsledků u nemocných s antiagregační terapií (65,2 %) ve srovnání s kontrolním souborem (59,7 %).

Statistické hodnocení dále neprokazuje statisticky významný rozdíl v podílu operovaných zraněných v jednotlivých skupinách (warfarinizovaní 60 %, s antiagregací 45,7 %, kontrolní skupina 59,7 %), i když nejnížší počet operovaných zraněných ve skupině s antiagregační terapií se při porovnání se skupinou kontrolní hranici významnosti blíží ($p = 0,091$). Porovnání výsledků antikoagulovaných a antiagregovaných zraněných s kontrolní skupinou přináší tabulka 2 a porovnání antikoagulovaných a antiagregovaných zraněných mezi sebou tabulka 3.

Podíl zraněných s kontuzně hemoragickými ložisky v kontrolní skupině byl 37,7 %, ve skupině warfarinizovaných zraněných 40 % a ve skupině zraněných s antiagregační terapií 54,3 %. Rozdíly mezi uvedenými skupinami nedosahují statistické významnosti, ale hladině statistické významnosti se blíží p hodnota získaná při porovnání vyšší četnosti kontuzně hemoragických ložisek u zraněných s antiagregační terapií ve srovnání s kontrolním souborem ($p = 0,091$). Podíl zraněných s nutností operační revize byl nejvyšší ve skupině zraněných s antiagregační terapií (13,0 %), v kontrolní skupině dosahoval 9,1 % a překvapivě nejnížší byl podíl revizovaných zraněných ve skupině s warfarinem – 6,7 %. Rozdíl mezi těmito výsledky ovšem nedosahuje statistické významnosti.

Dalšími sledovanými parametry byla četnost progresu nitrolebního krvácení v čase při opakovaných CT vyšetřeních, především nárůst vyžadující operační revizi. Četnost progresu nitrolebního krvácení byla v jednotlivých skupinách zcela srovnatelná – 26,3 % zraněných z kontrolní skupiny, 28,3 % zraněných s antiagregací a 26,7 % zraněných s warfarinizací. Při hodnocení četnosti progresu nitrolebního krvácení vyžadující operační intervence byla četnost této komplikace v kontrolní skupině 13,0 %, ve skupině zraněných s antiagregační terapií 19,6 % a u warfarinizovaných zraněných 20 %. Ani tyto rozdíly nedosahují statistické významnosti – přehled porovnání výsledků antikoagulovaných a antiagregovaných zraněných s kontrolní skupinou přináší tabulka 4, porovnání antikoagulovaných a antiagregovaných zraněných mezi sebou tabulka 5.

DISKUSE

Zásadním problémem u nemocných s antikoagulační nebo antiagregační terapií je optimalizace vztahu efektu léčby a rizika krvácivých komplikací (2). Nejen z pohledu neurochirurga je u nemocných s antikoagulační nebo antiagregační terapií zásadním problémem především akutní nitrolební krvácení úrazového i neúrazového původu a vztah této terapie k výsledku léčby.

Závažnost problematiky řešení intrakraniálních krvácení spojených s antiagregační nebo antikoagulační tera-

pií podtrhuje i v současnosti narůstající počet nemocných s antiagregační terapií. Tento vzestupný trend není popsaný pro warfarin (27). Také v hodnoceném souboru počet zraněných s antiagregační terapií výrazně převyšuje počet zraněných s warfarinem. U všech zraněných vyšších věkových kategorií byly údaje o antiagregační nebo antikoagulační terapii získávány cíleně z více zdrojů (osobní a objektivní anamnéza, data z informačního systému nemocnice a dostupné zdravotní dokumentace). Účinnou warfarinizaci je navíc možné bezpečně odhalit pomocí hodnoty INR. I když pro průkaz předúrazového podávání antiagregační terapie takový jednoduchý důkaz není (snad s výjimkou tromboelastografie), cílená anamnéza a využití dostupné dokumentace riziko přehlédnutí nemocného s antiagregační terapií výrazně snižuje.

Problémy spojené s podáváním antikoagulační a antiagregační terapie jsou vzhledem k jejím indikacím aktuální především u zraněných vyšších věkových kategorií. Podle autorů z Cincinnati byla antikoagulační a antiagregační terapie podávána u 40 % zraněných s traumatickým intrakraniálním krvácením starších 50 let. Navíc se i v takto vymezeném rozmezí zvyšuje s narůstajícím věkem četnost zraněných s antitrombotickou léčbou (11). V jiném sdělení dosahuje ve skupině zraněných starších 65 let operovaných pro subdurální hematom četnost podávání antiagregace 43 % (29). Ve sledovaném souboru nebyl žádný ze zraněných s antikoagulační nebo antiagregační terapií mladší než 55 let. Podíl warfarinizovaných zraněných ve věkové skupině nad 55 let byl 9,2 % a podíl zraněných s antiagregační terapií dosahoval 28,3 %. Výsledný součet 37,5 % je srovnatelný s výše uvedenými literárními daty. Po připočtení zraněných starších 55 let s koagulopatií jiného původu (14,8 %) dosahuje podíl zraněných ve věku nad 55 let s poruchou krevního srážení 52,3 %.

Podle dat Siracuse et al. četnost zraněných s intrakraniálním traumatickým krvácením při antikoagulační/antiagregační terapií narůstá. Při srovnání období let 1999–2000 a 2007–2008 dosáhl v prvním období podíl aktivací trauma systému pro traumatický intrakraniální hematom 6,2 % z celkového počtu a ve druhém období narostl na 12,3 %. Při srovnání uvedených časových intervalů je také evidentní výrazně vyšší četnost traumatických intrakraniálních hematomů u nemocných s antiagregační terapií (2,2 % a 10,3 %) (27).

Přehled prací prokazujících negativní dopad antikoagulační nebo antiagregační terapie na prognózu zraněných s pouřazovým nitrolebním krvácením je možné zahájit extrémně negativními daty z práce Cohena et al.. Mortalita warfarinizovaných zraněných s těžkým poraněním mozku (GCS 3–8) byla 91,5 %. Ovšem u těchto zraněných byla průměrná hodnota INR 6 a i tato vysoká hodnota byla překročena u téměř 50 % z nich. Mortalita byla velmi vysoká také u zraněných s GCS 13–15 (80,6 %), ale i zde průměrná hodnota INR výrazně přesahovala doporučené léčebné rozmezí (4,4) (7). Podobně Pieracci et al. popisují, že pro predikci tíže traumatického poškození mozku u warfarinizovaných nemocných je důležitější dosažení nebo překročení léčebné hladiny

Tab. 3. Srovnání antiagregační terapie a warfarinu – věk, tíže poruchy vědomí, výsledek terapie

	Antiagregace	Warfarin	p
Věk	75,5 (55,0–88,0)	72,0 (55,0–84,0)	0,546
GCS – kategorie poruchy vědomí			
žádná/lehká	30 (65,2%)	8 (53,3%)	0,483
střední	5 (10,9%)	1 (6,7%)	
těžká	11 (23,9%)	6 (40,0%)	
GOS – kategorie stavu pacienta			
GOS 4–5	30 (65,2%)	5 (33,3%)	0,039
GOS 1–3	16 (34,8%)	10 (66,7%)	

Tab. 4. Srovnání zraněných s antiagregací a antikoagulací s kontrolním souborem (normální koagulace) – nutnost operace, operační revize, progresse nálezu, kontuzně hemoragické ložisko

	Normální koagulace (N=77)	Antiagregace (N=46)	p	Warfarin (N=15)	p
Operace	46 (59,7%)	21 (45,7%)	0,091	9 (60,0%)	0,610
Progrese nálezu	20 (26,0%)	13 (28,3%)	0,835	4 (26,7%)	1,000
Progrese k operaci	10 (13,0%)	9 (19,6%)	0,440	3 (20,0%)	0,439
Kontuze	29 (37,7%)	25 (54,3%)	0,091	6 (40,0%)	1,000
Revize	7 (9,1%)	6 (13,0%)	0,344	1 (6,7%)	0,614

Tab. 5. Srovnání antiagregační terapie a warfarinu – nutnost operace, operační revize, progresse nálezu, kontuzně hemoragické ložisko.

	Antiagregace (N=46)	Warfarin (N=15)	p
Operace	21 (45,7%)	9 (60,0%)	0,384
Progrese nálezu	13 (28,3%)	4 (26,7%)	1,000
Progrese k operaci	9 (19,6%)	3 (20,0%)	1,000
Kontuze	25 (54,3%)	6 (40,0%)	0,384
Revize	6 (13,0%)	1 (6,7%)	0,635

než samotná warfarinizace (23), což v souboru nemocných zahrnujících spontánní i úrazové krvácení potvrzují i Kawamata et al. (15).

V jiném sdělení mortalita v souboru zraněných s antitrombotickou (antikoagulační i antiagregační) terapií (38 %) výrazně převyšovala mortalitu ve srovnatelné kontrolní skupině (8 %) (17). Podobně v práci Ohma et al. mortalita zraněných s antiagregační terapií 23 % výrazně převyšovala mortalitu v kontrolní skupině, která dosahovala 8,9 %. Skupina zraněných s antiagregační léčbou byla zatížena více komorbiditami a v této skupině bylo častěji nutné podat plazmu nebo trombonáplavy. Četnost nutných operačních výkonů byla v obou skupinách srovnatelná – 23 % a 19 % (22). Vyšší četnost poúrazových nitrolebních krvácení při antikoagulační nebo antiagregační terapii u zraněných s poraněním hlavy prokazují Bonville et al.. V podskupině zraněných s intrakraniálními hematomy byla předoperační warfarinizace rovněž spojena s nárůstem mortality (29,8 % ve srovnání s 5,8 %) (5). Výsledky studie Jones et al. zahrnující zraněné s poraněním mozku starší 50 let prokazují ve skupině zraněných s předoperačně podávaným clopidogrelem větší četnost nutných operačních výkonů, recidiv krvácení a krevních převodů ve srovnání s kontrolní skupinou zraněných bez této medikace. Mortalita a délka hospitalizace byla v obou skupinách srovnatelná (14).

Některá literární data ovšem negativní dopad antikoagulační a antiagregační terapie (souhrnně někdy označováno jako antitrombotické) na prognózu zraněných po

kranioerebrálním poraněním neprokazují. Ahmed et al. při srovnání skupiny 29 zraněných s CT prokázaným poraněním mozku při antikoagulační nebo protidestičkové terapii a srovnatelné skupiny 63 zraněných ze stejného období bez antitrombotické medikace neprokázali rozdíl v hodnotách GCS, mortalitě, počtu dnů na umělé plicní ventilaci a JIP, délce hospitalizace a nutnosti další hospitalizace v rehabilitačním zařízení (1). Autoři z Cincinnati hodnotili efekt před úrazem podávaného clopidogrelu, aspirinu nebo warfarinu (ve sdělení označeno pod souhrnným názvem CAW – Clopidogrel Aspirine Warfarine) zvláště pro skupiny zraněných ve věku 50–70 let a nad 70 let (celkem 416 zraněných). Při srovnání zraněných ve věku 50–70 let se mortalita nelišila mezi skupinou s CAW terapií a bez ní. U zraněných ve věku nad 70 let byla mortalita překvapivě vyšší ve skupině bez CAW terapie (11). Falzon et al. porovnali v prospektivní studii vliv kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a warfarinu na prognózu zraněných po poranění hlavy. Do souboru zařadili 345 zraněných (164 s acetylsalicylovou kyselinou, 70 s warfarinem, 55 s clopidogrelem a 56 s kombinovanou terapií). V souboru zraněných, u kterých bylo provedeno CT mozku (250 zraněných), se při porovnání jednotlivých léků nelišil podíl zraněných s CT prokázaným poraněním mozku a špatnými výsledky léčby, i když mortalita byla vyšší u zraněných s protidestičkovou léčbou (9).

Siracuse et al. neprokazují při srovnání mortality traumatických nitrolebních hematomů v letech 1999–2000

a 2007–2008 významný pokles mortality zraněných s antiagregační terapií v pozdějším období (12,4 % a 12,2 %). K poklesu mortality ovšem dochází u zraněných na warfarinu (26,1 % a 19 %) a zraněných bez antiagregační nebo antiagregační terapie (19 % a 12,2 %). V posledním období byla tedy mortalita zraněných s antiagregační terapií a s normální koagulací srovnatelná (27). Senft et al. při analýze skupiny zraněných s antiagregační terapií operovaných pro akutní subdurální hematom prokázali, že podání specifické substituční terapie umožňuje úspěšné odstranění hematomu bez zvýšeného rizika krvácení. Navíc se klinické výsledky neliší od kontrolní skupiny nemocných bez antikoagulační terapie operovaných pro akutní subdurální hematom (26). Celý přehled lze uzavřít výsledky metaanalýzy studií zabývajících se problematikou antitrombotické terapie u tupého poranění hlavy, která byla provedena Batchelorem et al. Autoři prokázali významně vyšší mortalitu zraněných s warfarinem ve srovnání s antiagregací (4).

Při hodnocení výsledku léčby v našem souboru nebyl prokázán statistický významný rozdíl při porovnání zraněných s warfarinem a antiagregační léčbou se zraněnými s normální hemokoagulací, hodnocených v kategoriích dobrý (GOS 4,5) a špatný výsledek léčby (GOS 1–3). Ale při porovnání podílu zraněných s dobrým výsledkem léčby ve skupině zraněných s warfarinem a antiagregační terapií vychází významně nižší podíl dobrých výsledků léčby ve skupině warfarinizovaných zraněných ($p = 0,039$). Úvahu o vyšší závažnosti poranění u nemocných s warfarinem nebo antiagregační terapií neprokazuje srovnání průměrné hodnoty GCS mezi jednotlivými soubory.

Určitým překvapením je lehce vyšší podíl zraněných s dobrým výsledkem léčby ve skupině zraněných s antiagregační terapií ve srovnání se skupinou s normální koagulací, byť statisticky nevýznamný.

Možným vysvětlením tohoto lehce pozitivního vlivu antiagregační terapie může být hypotéza, kterou předkládá Fortuna et al. Podle nich přetrvávající efekt antiagregační terapie podávané před úrazem ruší úrazem navozený hyperkoagulační stav a snižuje tedy riziko vzniku a progresu intravaskulární trombózy a možného reperfučního poškození (11).

Jinou příčinou v současnosti méně výrazného negativního dopadu antikoagulační nebo antiagregační terapie na výsledek léčby zraněných s úrazovým nitrolebním krvácením mohou být léčebné postupy, jejichž cílem je zrušení účinku těchto léků. Zásady potlačení účinku antikoagulační a antiagregační medikace je možné shrnout do tří bodů: vynechání léku, podání antidota a substituce koagulačních faktorů. Antidotem warfarinu je vitamin K (u zraněných nejčastěji intravenózní). Efekt se projevuje až za 6–24 hodin po podání a možným rizikem je vznik rezistence k warfarinu. Ze substituční terapie je možné zmínit mraženou plazmu (nevýhodou zátěž objemem tekutin), faktory protrombinového komplexu a faktor VIIa. Problematickou nutně rychlé antagonyzace antikoagulační terapie podáním protrombinového komplexu se zabývali Barillari et al. Mimo 24 nemocných s krvácivou komplikací při předávkování orálními an-

tikoagulanty autoři analyzovali také 23 antikoagulovaných zraněných, kterým byl protrombinový komplex podán před operací pro poranění mozku. I přes rychlou normalizaci INR po podání protrombinového komplexu zůstala mortalita v obou skupinách vysoká (3). Výsledky experimentální práce Foercha ukázaly, že promptní podání protrombinového komplexu u antikoagulovaných zvířat s experimentálním kraniocerebrálním poraněním vedlo k redukci objemu krvácení ve srovnání se skupinou bez této medikace. Hodnocení provedené v delším časovém odstupu ovšem prokázalo, že se funkční následky pokusného traumatu a konečný objem úrazové léze mezi jednotlivými skupinami (placebo, antikoagulace, antikoagulace a protrombinový komplex) nelišily (10). Nishiima et al. srovnávali skupinu 20 warfarinizovaných zraněných s traumatickým nitrolebním krvácením, kterým byl po úraze podán fVIIa se skupinou 20 warfarinizovaných zraněných bez podání fVIIa. Úprava hodnoty INR byla sice rychlejší ve skupině zraněných, kterým byl podán fVIIa, ale mezi skupinami nebyly prokázány rozdíly v četnosti přežití nebo trombembolických komplikací (19).

U antiagregační terapie je situace odlišná. Jak potvrzují i naše data, nejrozšířenější je podávání kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a dnes již méně užívaného ticlopidinu. Mechanismem protideštičkového efektu acetylsalicylové kyseliny je inhibice cyklooxygenázové dráhy, což vede k inhibici syntézy tromboxanu A₂ a dysfunkci agregace krevních destiček. Při podání ticlopidinu a clopidogrelu dochází k vazbě těchto léků na adenosin difosfát receptory na trombocytární buněčné membráně, což inhibuje vazbu fibrinogenu na povrch destiček. Antiagregační efekt je výraznější než po podání acetylsalicylové kyseliny (25). Účinky antitrombocytární terapie přetrvávají po dobu života destiček (cca 10 dnů). Před operačním výkonem se můžeme snažit o kompenzaci porušené funkce trombocytů podáváním dicynonu (etamsilátu), který zlepšuje součinnost cévní stěny a trombocytů. U těžkých stavů včetně intrakraniálního krvácení je nutno počítat s podáním trombokoncentrátů (bez ohledu na počet trombocytů), faktoru rFVIIa a desmopressinu (16).

Nově používané preparáty je možné rozdělit na nepřímé (fondaparinux, idraparinux) a přímé inhibitory trombinu (ximelagatran, dabigatran, lepirudin, argatroban) a přímé inhibitory fXa (apixaban, rivaroxaban). Pro tyto preparáty zatím není k dispozici antidotum. Léčebným opatřením při krvácení a předávkování je zastavení medikace a podání substituční terapie (aktivovaný faktor VII nebo koncentráty protrombinového komplexu), se kterou ještě nejsou v současné době dostatečné zkušenosti především z hlediska dopadu na klinické výsledky (12, 13).

Možnou vyšší rizikovost clopidogrelu ve srovnání s warfarinizací z hlediska rozvoje intrakraniálního krvácení popisují v prospektivní multicentrické studii zahrnující 1064 zraněných s tupým poraněním hlavy Nishiima et al. V jejich práci dosahuje četnost akutních traumatických intrakraniálních hemoragií u zraněných s clopidogrelem 12 % a s warfarinem 5,4 % (20). Další souhrnná

práce Nishiimy et al. (analýza 5 retrospektivních podle autorů metodologicky suboptimálních studií urgentního podání trombonáplavů u celkem 635 zraněných s úrazovým intrakraniálním krvácením) ovšem nepřinesla data podporující rutinní podávání trombocytárních náplavů u nemocných s intrakraniálními traumatickými hematomy při protidestičkové terapii (21). Podobná rozsáhlejší data pro zraněné s intrakraniálním krvácením a novými preparáty nejsou k dispozici. Je možné zmínit kasuistiku zraněného s rychle progredující úrazovou nitrolební hemoragií léčeného dabigatrinem pro síňovou fibrilaci popsanou Garberem et al (12).

Velmi závažnými problémy, potenciálně zhoršovány antikoagulační nebo antiagregační terapií, jsou rozvoj nitrolebního krvácení při iniciálně negativním CT vyšetření (pozdní nitrolební krvácení), progresse rozsahu původně méně rozsáhlé hemoragie a recidiva operovaného intrakraniálního krvácení. Všechny tyto situace mohou vést ke zhoršení stavu nemocného a vynutit si operaci. Prokázanými rizikovými faktory pro progresi nitrolebního krvácení jsou vyšší věk, frontální nebo temporální lokalizace kontuzních ložisek (četnost progresse 53 %), vyšší objem hematomu a právě antikoagulační nebo antiagregační terapie (18, 30). Při podávání antikoagulační nebo antiagregační terapie je tedy možné očekávat vyšší počty zraněných s těmito komplikacemi. Ovšem srovnání četnosti radiologicky detekovatelné progresse intrakraniálního poúrazového krvácení neprokazuje významný rozdíl v podílu zraněných s progresí krvácení ve skupině s normální koagulací (26 %), warfarinizovaných (26,7 %) a s antiagregační terapií (28,3 %). Příčinou může být také včasné zahájení adekvátní komplexní léčby ve spolupráci s hematologem. Ovšem u warfarinizovaných a antiagregovaných nemocných byla i při adekvátní hematologické terapii prokázána vyšší četnost progresse intrakraniálního krvácení s nutnou operací (20,0 % a 19,6 %) ve srovnání se zraněnými s normální koagulací (13 %), ovšem tento rozdíl nedosahuje statistické významnosti. Washington et al. prokázali progresi intrakraniálního úrazového krvácení u 6 % zraněných (30). Příčinou odlišnosti vlastních výsledků od těchto dat může být standardní provádění kontrolních CT u zraněných s prokázaným intrakraniálním krvácením s několikahodinovým odstupem od vstupního CT i při stabilitě zraněných a striktní hodnocení i minimální progresse rozsahu krvácení.

Četnost nutných revizí je nejvyšší ve skupině zraněných s antiagregační terapií (13,0 %), nižší je ve skupině zraněných bez známek poruchy hemokoagulace (9,1 %) a nejnižší překvapivě u warfarinizovaných zraněných (6,7 %). Mimo možnosti antagonizace účinku warfarinu na rozdíl od obtížného až nemožného zrušení efektu antiagregační terapie může být příčinou nižšího počtu operačních revizí u warfarinizovaných zraněných také větší zdrženlivost s operační revizí u zraněných s kritickým poraněním mozku, což částečně podporuje i statisticky významně vyšší podíl špatných výsledků léčby u warfarinizovaných zraněných. Extrémně závažný průběh u warfarinizovaných zraněných s progredující klinickou

symptomatologií a nárůstem nitrolebního krvácení popisuje Cohen et al. Mortalita těchto zraněných většinou s negativním vstupním CT, u nichž s odstupem hodin došlo k zhoršení stavu vědomí na GCS pod 10, dosahovala velmi vysokých 84 % (7).

Při srovnání četnosti jednotlivých typů intrakraniálních úrazových krvácení Siracuse et al. prokazují u warfarinizovaných zraněných 22 % intraparenchymových hemoragií a četnost kombinovaných krvácení (subdurální, subarachnoidální a intraparenchymová krvácení) byla 6 %. U nemocných s antiagregační terapií je četnost intraparenchymových hemoragií pouze 7 % a četnost kombinovaných hemoragií 28 % (27). V našem souboru je u nemocných s antiagregační terapií četnost kontuzně hemoragických ložisek 54,3 %, u warfarinizovaných 40,0 % a u zraněných s normální koagulací 37,7 %. Především četnost kontuzních ložisek ve skupině s antiagregační terapií výrazně převažuje uvedená literární data. Vysvětlením může být i hodnocení výsledků CT, především problém identifikace menšího kontuzního ložiska na terénu subarachnoidálního nebo subdurálního krvácení.

ZÁVĚR

Výsledky práce nepotvrdily statisticky významný vliv antikoagulační nebo antiagregační terapie na klinický stav zraněných po akutním kraniocerebrálním poranění, progresi rozsahu nitrolebního krvácení, četnost nutných operačních revizí a rozsah poranění mozkového parenchymu hodnocený podle přítomnosti kontuzně hemoragického ložiska, ovšem zraněným byla podána cílená hematologická terapie. Získaná data prokazují statisticky významný rozdíl ve výsledku léčby mezi skupinou zraněných s antiagregační terapií a antikoagulační léčbou, kdy výsledek terapie je lepší u zraněných s antiagregací. I přes hematologickou léčbu byl ve skupině zraněných s antiagregační terapií nejvyšší podíl zraněných s prokázanými kontuzně hemoragickými ložisky a zraněných, u nichž nové krvácení vyžadovalo operační revizi. I když tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti, poukazuje na vyšší rizikovitost antiagregační terapie z hlediska intracerebrálního krvácení a jeho progresse. Perspektivním tématem dalších studií je vliv antiagregační terapie (i včetně odlišení jednotlivých skupin antiagregancí) na rozsah kontuzně hemoragických ložisek a jejich progresi, nutnost operačních revizí a především možnosti zrušení efektu antiagregační terapie.

Literatura

1. AHMED, N., BIALOWAS, C., KUO, YH., ZAWODNIAK, L.: Impact of preinjury anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *South. Med. J.*, 102: 476–480, 2009.
2. APPELBOAM, R., THOMAS, E. O.: Warfarin and intracranial haemorrhage. *Blood. Rev.*, 23: 1–9, 2009.
3. BARILLARI, G., PASCA, S., BARILLARI, A., DE ANGELIS, V.: Emergency reversal of anticoagulation: from theory to real use of prothrombin complex concentrates. A retrospective Italian experience. *Blood Transfus.*, 10: 87–94, 2012.

4. BATCHELOR, J. S., GRAYSON, A.: A metaanalysis to determine the effect of preinjury antiplatelet agents on mortality in patients with blunt head trauma. *Br. J. Neurosurg.*, 27: 12–18, 2013.
5. BONVILLE, D. J., ATA, A., JAHRAUS, C. B., ARNOLD LLOYD, T., SALEM, L., ROSAMI, C., STAIN, S. C.: Impact of preinjury warfarin and antiplatelets agents on outcomes of trauma patients. *Surgery*, 150: 861–864, 2011.
6. BULTAS, J.: Antitrombotická léčba při anamnéze krvácivé příhody. *Remedia*, 18: 284–286, 2008.
7. COHEN, D. B., RINKER, C., WILBERGER, J. E.: Traumatic brain injury in anticoagulated patients. *J. Trauma*, 60: 553–557, 2006.
8. DE CATERINA, R., HUSTED, S., VALENTIN, L., AGNELLI, G., BACHMANN, F., BAIGENT, C., JESPERSEN, J., KRISTENSEN, S. D., MONTALESCOT, G., SIEGBAHN, A., VERHEUGT, F. W., WEITZ, J.: Anticoagulant in heart disease: current status and perspectives. *Eur. Heart J.*, 28: 880–913, 2007.
9. FALZON, C. M., CELENZA, A., CHEN, W., LEE, G.: Comparison of outcomes in patients with head trauma, taking preinjury antithrombotic agents. *Emerg. Med. J.*, 10: 809–814, 2013 (Epub 2012 Oct 17, doi: 10.1136/emmermed-2012-201687).
10. FOERCH, C., YOU, Z., WANG, H., LO, E. H., WHALEN, M. J.: Traumatic brain injury during warfarin anticoagulation: an experimental study in mice. *J. Neurotrauma*, 29: 1150–1155, 2012.
11. FORTUNA, G. R., MUELLER, E. W., JAMES, L. E., SHUTTER, L. A., BUTLER, K. L.: The impact of preinjury antiplatelets and anticoagulant pharmacotherapy on outcome in elderly patients with hemorrhagic brain injury. *Surgery*, 144: 598–603, 2008.
12. GARBER, S. T., SIVAKUMAR, W., SCHMIDT, R. H.: Neurosurgical complications of direct thrombin inhibitors--catastrophic hemorrhage after mild traumatic braininjury in a patient receiving dabigatran. *J. Neurosurg.*, 116: 1093–1096, 2012.
13. HART, R. G., TONARELLI, S. B., PEARCE, L. A.: Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*, 36: 1588–1593, 2005.
14. JONES, K., SHARP, C., MANGRAM, A. J., DUNN, E. L.: The effects of preinjury clopidogrel use on older trauma patients with head injuries. *Am. J. Surg.*, 192: 743–745, 2006.
15. KAWAMATA, T., TAKESHITA, M., KUBO, O., IZAWA, M., KAGAWA, M., TAKAKURA, K.: Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg. Neurol.*, 44: 438–442, 1995.
16. MCMILLIAN, W. D., ROGERS, F. B.: Management of prehospital antiplatelet and anticoagulant therapy in traumatic head injury. *J. Trauma*, 66: 942–950, 2009.
17. MINA, A. A., KNIPFER, J. F., PARK, D. Y., BAIR, H. A., HOWELLS, G. A., BENDICK, P. J.: Intracranial complications of preinjury anticoagulation in trauma patients with head injury. *J. Trauma*, 53: 668–672, 2002.
18. MOORE, M. M., PASQUALE, M. D., BADELINO, M.: Impact of age and anticoagulation: need for neurosurgical intervention in trauma patients with mild traumatic brain injury. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 73: 126–1230, 2012.
19. NISHIIMA, D. K., DAGER, W. E., SCHROT, R. J., HOLMES, J. F.: The efficacy of factor VIIa in emergency departments patients with warfarin use and traumatic intracranial hemorrhage. *Acad. Emerg. Med.*, 17: 244–251, 2010.
20. NISHIIMA, D. K., OFFERMAN, S. R., BALLARD, D. W., VINSON, D. R., CHETIPALLY, U. K., RAUSCHWERGER, A. S., REED, M. E., HOLME, J. F.: Immediate and delayed traumatic intracranial hemorrhage in patients with head injury and preinjury warfarin or clopidogrel use. Clinical research of emergency services and treatment (CREST network). *Ann. Emerg. Med.*, 59: 460–468, 2012.
21. NISHIIMA, D. K., ZEHTABCHI, S., BERRONG, J., LEGOME, E.: Utility of platelet transfusion in adults with traumatic intracranial hemorrhage and preinjury antiplatelet use : a systematic review. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 72: 1658–1663, 2012.
22. OHM, C., MINA, A., HOWELLS, G., BAIR, H., BENDICK, P.: Effects of antiplatelet agents on outcomes for elderly patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J. Trauma*, 58: 518–522, 2005.
23. PIERACCI, F. M., EACHEMPATI, S. R., SHOU, J., HYDO, L. J., BARIE, P. S.: Degree of anticoagulation, but not warfarin use itself, predicts adverse outcomes after traumatic brain injury in elderly trauma patients. *J. Trauma*, 63: 525–530, 2007.
24. NÁHLOVSKÝ, J. et al.: *Neurochirurgie. Praha, Galén 2006.*
25. SANTA-CRUZ, R. A., STEINHUBL, S. R.: Clopidogrel: How good is it and how does it work? *Curr. Cardiol. Rep.*, 6: 264–268, 2004.
26. SENFT, C., SCHUSTER, T., FORSTER, M. T., SEIFERT, V., GERLACH, R.: Management and outcome of patients with acute traumatic subdural hematomas and pre-injury oral anticoagulation therapy. *Neurol. Res.*, 31: 1012–1018, 2009.
27. SIRACUSE, J. J., ROBICH, M. P., GAUTAM, S., KASPER, E. M., MOORMAN, D. W., HAUSER, C. J.: Antiplatelets agents, warfarin and epidemic intracranial hemorrhage. *Surgery*, 148: 724–729, 2010.
28. SMRČKA, M. et al.: *Poranění mozku. Praha, Grada 2001.*
29. TAUSKY, P., HIDALGO, E. T., LANDOLT, H., FANDINO, J.: Age and salvageability: analysis of outcome of patients older than 65 years undergoing craniotomy for acute traumatic subdural hematoma. *World Neurosurg.*, 78: 306–311, 2012.
30. WASHINGTON, C. W., GRUBB, R. L. Jr.: Are routine repeat imaging and intensive care unit admission necessary in mild traumatic brain injury? *J. Neurosurg.*, 116: 549–557, 2012.

Korespondující autor:

MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.
Neurochirurgická klinika LF MU
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
E-mail: jan.chrastina@fnusa.cz