

Spontaanse ajusisese hemorraagia käsitus

Marie Laanisto¹

Juhendajad: Janika Kõrv², Dagmar Loorits³

Spontaanne ajusisene hemorraagia on levimuselt teine insuldi alavorm. Kliiniline sümptomaatika on väga sarnane isheemilise insuldiga, mistõttu põhineb diagnoos peamiselt radioloogilistel uuringutel. Tegu on halva prognoosiga haigusega – kuni pooled patsiendid surevad haiglas ning umbes sama palju ägeda faasi üleelanutest surevad järgneva aasta jooksul. Läbipõdemise järel on olulisel määral vähenenud ka funktsionaalne võimekus. Sellest olenemata on kiire sekkumine haiguse ägedas faasis võtmetähtsusega, sest ajusisene hemorraagia on loomult dünaamiline haigus, mis tähendab, et kujunenud hematoom võib laieneda ning käivitada nn hemorraagilise laviini. Ravi alustalad seisnevad vererõhku langetavas ravis ning antikoagulatsiooni tagasipööramises, patsientide käsitus peab olema niisama kiireloomuline nagu isheemilise insuldiga patsientide puhul, kellele rakendatakse trombolüüsi.

Spontaanne ajusisene hemorraagia (AH) on mittetraumaatiline verejooks aju parenhüümi, verejooks võib laieneda ajuvatsakestesse ning subarahnoidaalsesse ruumi. Läänemaades esineb AH 10–15%-l kõigist insuldijuhtudest (Aasia maades kuni 24%). Kuni pooled AH-patsientidest surevad haiglas, ägeda faasi üleelanutest 58% surevad järgneva aasta jooksul ning ainult 20% saavutavad kuue kuu jooksul funktsionaalse iseseisvuse. Olenemata halvast prognoosist ei tohi aga unustada, et kiire ja tõhus käsitus haiguse ägedas faasis võib leevendada sekundaarset ajukahjustust ning tagada elamisväärse elu (1–4).

AH esinemissagedus on suurem keskmise ja madalama sissetulekuga riikides. Arenenud maades on arteriaalse hüpertensiooniga (edaspidi hüpertensiooniga) seotud AH sagedus küll vähenenud tänu hüpertensiooni efektiivsele ravile, kuid üleüldine AH esinemissagedus on jäänud samaks. See on tõenäoliselt põhjustatud aju amüloidangiopaatiaga (AAA) seotud AHsse haigestumise suurenemisest ning järjest sagedamast antikoagulatsiooni rakendamise trombembooliliste haiguste ravis ja ennetuses, mis on AHst teinud vananeva läänerahvastiku hulgas ka iatrogenese haiguse (2, 5).

Kuigi AH tekib peamiselt eakatel, on oluline sihtrühm ka nooremad täiskasvanud, kelle puhul surmade arv AH tõttu on enam

kui kahekordne võrreldes isheemilise insuldi suremusega. Selles vanuserühmas on AH põhjusteks tihti struktuursed muutused või hüpertensioon ning ainult harva antikoagulantravi või AAA. Vaatlusuuringutega on leitud, et 35 eluaastat on vanuseliseks piiriks, millest noorematel on AH põhjus pigem struktuurne ja vanematel hüpertensioon (5–6).

Lisaks mittemõjutatavatele teguritele, nagu haiguseelne seisund ja vanus, on prognostilise väärtusega ka kliiniline haiguskulg ning hematoomi omadused – selle suurus, asukoht ja võimalik laienemine. Hematoomi suurus on esimestel tundidel muutlik ning laienemine halvendab prognoosi – seetõttu on hematoomi laienemise ennetamine AH käsitluses võtmetähtsusega. Teine oluline protsess, mis ilmneb aga mõnevõrra hiljem, on turse teke hematoomi ümber, mis on seotud verekomponentide (heem, raud ja trombiin) algatatud põletikuliste kaskaadide ja toksilise toimega ajukoole (sekundaarne ajukoe kahjustus) (4).

RISKITEGURID

Peamised AH riskitegurid on kõrge iga, arteriaalne hüpertensioon, AAA, koagulopaatia ning meessugu. Olulisim mõjutatav riskitegur on hüpertensioon, mida esineb 50–70%-l AH-patsientidest. Sealjuures on süstoolse vererõhuga ≥ 160 mm Hg või diastoolse vererõhuga ≥ 110 mm Hg

Eesti Arst 2022;
101(10):557–566

Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
08.09.2021
Avaldatud internetis:
26.10.2022

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane,
² TÜ Kliinikumi närvikliinik,
³ TÜ Kliinikumi radioloogiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Marie Laanisto
marie.laanisto@ut.ee

Võtmesõnad:
aju hemorraagia,
koagulopaatia, arteriaalne
hüpertensioon

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

patsientidel 5,5 korda suurem tõenäosus AH tekkeks. Spontaanse AH juhtumitest 20% on seotud AAAga. Koagulopaatia võib esineda seoses antikoagulantravi, kaasa-sündinud või omandatud hüübimisfaktorite puudulikkuse või süsteemsete haigustega nagu trombotsütopeenia (1–3).

Riskiteguriteks on ka alkoholi tarvitamine ja suitsetamine ning nooremas vanuserühmas narkootikumid/sümpatomi-meetikumid nagu kokaiin, metamfetamiin, herooin või efedriin. Erinevalt isheemilisest insuldist on aga hüperkolesteroleemia siin kaitsev efekt ning riskiteguriks peetakse hoopis vähenenud madala tihedusega lipoproteiini (LDL-kolesterool) ning triglütseriidide taset veres. Kroonilistest haigustest on riskiteguriteks diabeet ning krooniline neeruhaigus, mis võivad olla aju väikeste veresoonte haiguse põhjuseks. Sealjuures on ohumärgiks neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 60 ml/min/m²) (2–3, 7).

ETIOLOOGIA

Esimene AH etioloogiline klassifikatsioon SMASH-U (ingl *structural causes, medication, amyloid angiopathy, systemic disease, hypertension and undetermined etiology*) avaldati 2012. aastal. Eristatakse järgmisi AH põhjuseid: struktuurilised põhjused, ravimid, AAA, süsteemne haigus, hüpertensioon. Osal juhtudest jääb AH põhjus teadmata (3).

Igal juhul on oluline välja selgitada hemorraagia tekke põhjuslik taust. Alati on vajalik välistada intrakraniaalsed aneurüsmid, mis tüüpiliselt põhjustavad subarahnoidaalse hemorraagia, aju arteriovenoossed malformatsioonid, mille esmane kliiniline väljendus 60%-l juhtudest on AH, venoosete siinuste tromboos, venoosne infarkt, primaarsed ajukasvajad ning metastaasid (1). AAA puhul on AH põhjuseks kuhjuv amüloid (peamiselt β -amüloid sarnaselt Alzheimeri tõvega), mis koguneb ajukelme ning ajukoore väikeste ja keskmise suurusega veresoonte seintesse, nõrgestab neid ning teeb rebenemisele altimaks. AHd võib põhjustada ka ajupõletik, näiteks herpesentsefaliit või mikroinvasiivne *Aspergillus*, mis põhjustavad petehhiaalse hemorraagia ajukoores või subkortikaalselt. Samas võivad hemorraagiad tekkida ka septiliste embolite korral ning avalduda isheemilise infarkti hemorraagilise transformatsioonina (5, 7).

Lisaks eelmainitud riskiteguritele on uuritud ka geneetiliste tegurite rolli: on täheldatud AH esinemist perekonniti, päritavuse risk on hinnanguliselt 44%. Rahvastikupõhine uuring Rootsis näitas, et hemorraagilise insuldi esinemine õelvennal oli seotud riski kahekordistumisega. USA andmetel põhinevas uuringus leiti, et esimese astme sugulasel esinenud AH oli seotud kuuekordse riskiga. Geneetilistel teguritel on ilmselt suurem kaal nooremas vanuserühmas (5–6).

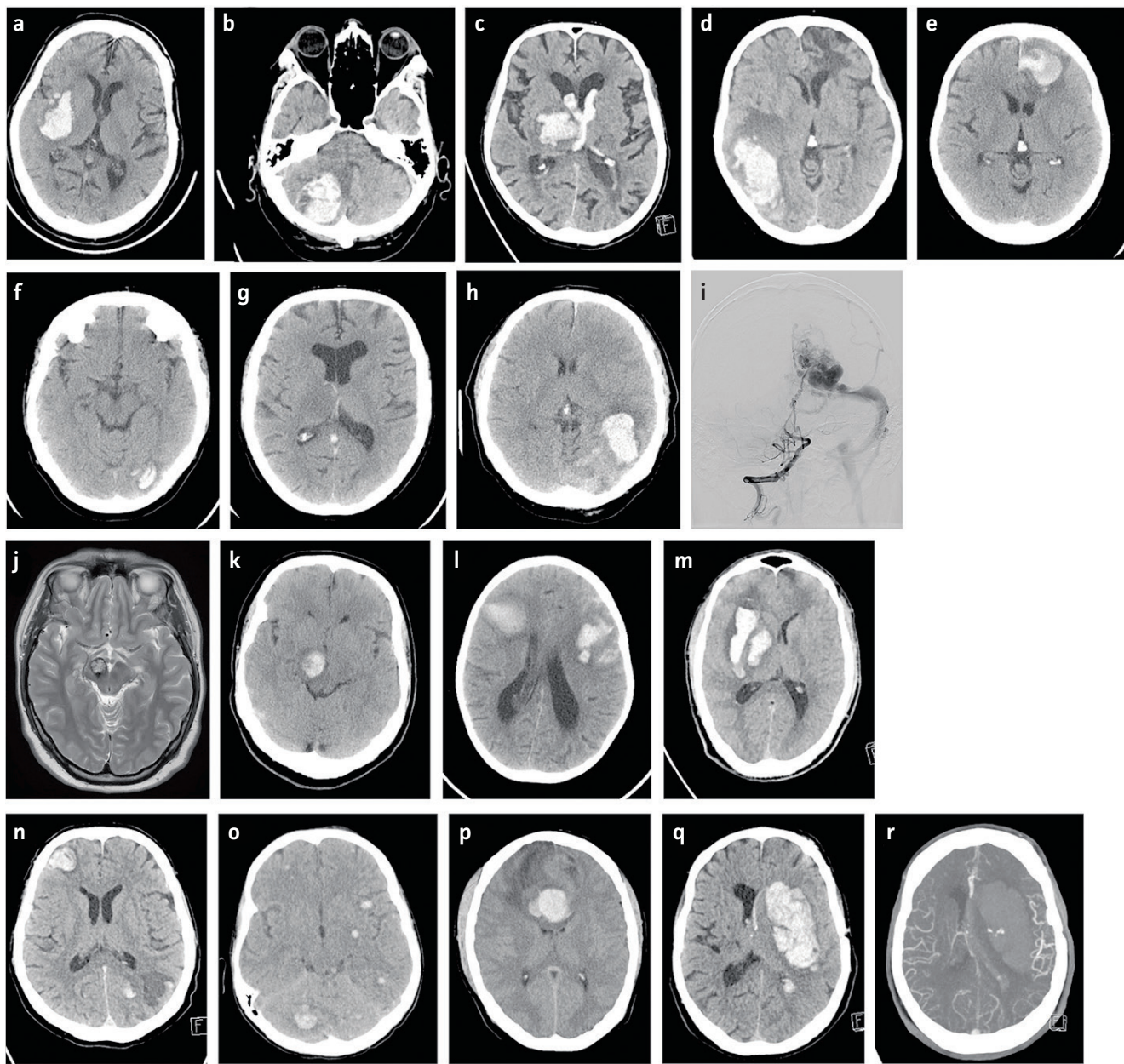
Kõige tõenäolisemad geenivariantide kandidaadid on apolipoproteiin E-d (APOE) kodeerivad alleelid $\epsilon 2$ ja $\epsilon 4$, mis on seotud AAA patogeneesiga. Lisaks on välja toodud geenivariandid PMF1/SLC25A44, mis on seotud hüpertensiooni ja väikeste veresoonte malformatsiooniga, ning hüpertensiooniga seotud AKE, COL4A2 ja MTHFR (7).

APOE geen kodeerib glükoproteiine, mis on seotud lipiidide transpordi, metabolismi ning rakumembraani säilitamise ja parandusega. Igal inimesel on kaks alleeli, mis määravad ta APOE genotüübi. Alleelne variatsioon määrab nii AAA kui ka Alzheimeri tõve (AT) kujunemise riski. AAA puhul on riskiteguriks nii $\epsilon 2$ kui $\epsilon 4$ alleel. Geneetilised andmed aitaksid mõista AH etioloogiat ning leida sihtmärkravimid ennetuseks või tulemi parandamiseks. See võiks muuta ka patsiendi käsitlust, kui oleks teada, missugustel patsientidel oleks kõige enam kasu tugevast vererõhu ohjamisest, näiteks kõrge riskiga AKE polümorfismiga oleks ennetuses enam kasu AKE inhibiitorite rakendamisest. Samas püsib ka võimalus, et polegi kliiniliselt olulist AH-spetsiifilist geneetilist komponenti (7).

Mittelobaarne AH hõlmab basaalganglione, periventrikulaarset valgeainet, talamust, *capsula interna*'t, ajutüve ja väikeaju ning viitab enamikul juhtudel hüpertensiivsele vaskulopaatiale. Lobaarne hemorraagia hõlmab ajukoort ja sellealust valgeainet ning selle põhjuseks on enamasti struktuursed muutused nagu AAA, arteriovenoossed malformatsioonid või ajukasvajad (vt joonis 1). Primaarne ajukahjustus tuleneb hematoomi mehaanilisest massiefektist, mis põhjustab intrakraniaalse rõhu tõusu ja see omakorda aju perfusiooni vähenemist (1, 3, 6).

KLIINILINE VÄLJENDUS

Enamik AH-juhtudest tekib päevasel ajal (kell 8–16) ning on seotud igapäevaste tege-



Joonis 1. Aju kompuutertomograafia (KT) natiivuur, magnetresonantstomograafia (MRT) ning digitaalsubstraktsioonangiograafia (DSA) uuring erineva etioloogiaga ajusisese hemorraagia (AH) korral: a) 72 a mees, KT-natiivuur, hüpertensiivne spontaanne AH paremal basaalganglionides; b) 70 a mees, KT-natiivuur, hüpertensiivne spontaanne AH väikeaju paremas hemisfääris; c) 74 a mees, KT-natiivuur, hüpertensiivne spontaanne AH paremas talamuses, hematoom on murdunud läbi III vatsakese seina, põhjustades intraventrikulaarse hemorraagia; d) ja e) 76 a naine, KT-natiivuur, 5aastase vahega lobaarsed AHd, tõenäoline amüloidangiopaatia; f) ja g) 51 a naine, KT-natiivuur, sinovenoosest tromboosist tingitud venoosne hemorraagiline infarkt vasakus kuklasagaras (f) ning parema talamuse turse ja hüperdensne trombooseerunud parem sisemine ajuveen (g); h) ja i) 44 a mees, KT-natiivuur, äge AH suuraju vasakus hemisfääris (h), DSA-uuring, kuklasagara arteriovenoosne malformatsioon verdumise põhjusena (i); j) ja k) 31 a naine, MRT T2-sekvens, kavernoos keskajus paremal (j), KT-natiivuur, kavernoosi äge verdumine (k); l) 5 a naine, KT-natiivuur, äge AH mõlemas otsmikusagaras süsteemse vaskuliidiga patsiendil; m) 22 a mees, KT-natiivuur, äge AH suuraju paremas hemisfääris COL4A1 geeni mutatsiooniga patsiendil; n) 51 a mees, KT-natiivuur, hemorraagilised septilised infarktid septilise endokardiidiga patsiendil; o) 29 a mees, KT-natiivuur, toksoplasmaentsefaliit hemorraagiliste kolletega HIV-positiivsel patsiendil; p) 25 a mees, KT-natiivuur, äge AH tuumori koes (glioblastoom); q) ja r) 54 a mees, KT-natiivuur, äge AH vasakul basaalganglionide piirkonnas ning 0,5 tundi hiljem KT-angiograafia uuring: näha hematoomi vähenemine ja „laigutunus“.

vustega ja ainult harva vaimse või füüsilise pingega. See on ilmselt seletatav kõrgemate vererõhu väärtustega päevasel ajal. Samas võib esineda ka öiseid vererõhu kõrgenemisi, näiteks inimestel, kellel ööpäevane rütm öösel vererõhku hoopis tõstab (ingl *non-dippers*), kes kasutavad lühitoimelisi hüpertensiooniravimeid või kel on obstructiivne uneapnoe. See võiks selgitada, miks ligi viiendikul patsientidest tekib AH une ajal (2, 8).

AH kliiniline sümptomaatika on üldiselt sarnane isheemilise insuldi korral esinevate sümptomitega: tüüpiliselt kujuneb äkki fokaalne neuroloogiline defitsiit, teadvuse häire, oksendamine, peavalu, epileptilised hood ning kõrge vererõhk. Kuna aga ükski nendest sümptomitest pole piisavalt spetsiifiline, et eristada AHd isheemilisest insuldist, kinnitatakse diagnoos radioloogilisel uuringul. Teadvuse häire võib viidata väikeaju või ajutüve hemorraagiale (5).

Sümptomaatika sõltub ka kahjustuse piirkonnast. Supratentoriaalse AH puhul (basaalganglionid, talamus) esineb kontralateraalne sensomotoorne defitsiit. Lobaarse hemorraagia puhul võib esineda ajukoore kahjustuse sümptomeid nagu afaasia, pea ja silmade pööre koldesse või hemianopsia. Infratentoriaalselt paikneva hemorraagiakolde korral esineb kontralateraalne motoorne defitsiit ning kraniaalnärvide kahjustus (2).

KÄSITLUS

Ravi alustalad on vere- ja intrakraniaalse rõhu ohjamine ning antikoagulatsiooni tagasipööramine. Lisaks on olulised kliinilised ja biokeemilised analüüsid, hüübenäitajad ning vajaduse korral narkotestid (1, 3, 6).

Esialgne käsitlus peaks rajanema järgmistel põhimõtetel (vt tabel 1):

- 1) ABC – esialgne seisundi hindamine, hingamisteede avatuse tagamine, hingamisega toimetuleku ja hemodünaamika hindamine;
- 2) radioloogilised uuringud – täpseks diagnoosiks ja etioloogia väljaselgitamiseks teha need kohe, kui patsiendi seisund on stabiliseerunud;
- 3) neuroloogiline läbivaatus – määrata NIHSS (ingl *National Institutes of Health Stroke Scale*), kui patsient on teadvusel, või GKS (Glasgow' koomaskaala), kui patsient pole teadvusel;

- 4) vererõhu käsitlus, antikoagulatsiooni tagasipööramine, hinnang varajase kirurgilise sekkumise vajalikkusele;
- 5) sagedane neuroloogilise seisundi hindamine, vähemalt iga tunni järel, et märgata seisundi halvenemist ja leida märke kõrgeenenud intrakraniaalsest rõhust (1).

Radioloogilised uuringud

Diagnoosimise kuldstandard on kompuutertomograafia (KT) natiivuuring, mis annab infot AH asukoha, vatsakestesse läbimurdumise, vesipea või turse esinemise ning keskjoone struktuuride nihke ja ajutüve kompressiooni kohta. AH kolle on KT-uuringul näha suurenenud tihedusega heleda alana. KT-natiivuuringu põhjal saab välja arvutada ka AH mahu, mis on oluline prognoosi näitaja (üle 30 ml AH kollete korral on prognoos halvem). Vanemaealiste hüpertensiooniga patsientide puhul, kelle AH paige on tüüpiline, piirduakse üldiselt KT-natiivuuringuga (1, 7).


Lobaarse hemorraagia korral võivad raviplaani koostamiseks olla vajalikud täiendavad uuringud. Magnetresonants-tomograafia (MRT) uuring võimaldab paremini uurida aju parenhüümi ning tuua esile AAAid, kasvajaid või teisi võimalikke verdumise põhjuseid (1, 9).

Mittehüpertensiivsete lobaarsete ning nooremaealiste patsientide AH etioloogia selgitamiseks kasutatakse lisaks natiivuuringule ajuarterite KT-angiograafia (KTA) või MRT-angiograafia (MRA) uuringut. Siinustromboosi kahtluse korral tehakse KT-venograafia või MRT-venograafia uuring. Kuigi KTA ja MRA uuringud on enamasti piisavad, et selgitada AH vaskulaarne põhjus, on digitaalne substraktsioonangiograafia (DSA) kuldstandard arteriovenoossete malformatsioonide diagnoosimisel ja ravi planeerimisel (1, 3, 9–10).

Hematoomi kasvu ennetamine

AH on dünaamiline haigus ning kuni kolmandikul patsientidest tekib varajane seisundi halvenemine, mis on seotud hematoomi laienemisega. See toimub tavaliselt esimeste tundide jooksul pärast AH algust, välja arvatud antikoaguleeritud patsientidel, kellel võib see ka hiljem ilmneda. Hematoomi laienemist on selgitatud mõistega „hemorraagiline laviin“, kus esialgne hematoom avaldab survet ümberkaudsetele kudedele

Tabel 1. Spontaanse ajusisese hemorraagia käsitus (kohandatud allikast 1)

ÜLDINE RAVI JA HEMATOOMI LAIENEMISE ENNETUS	RADIOLOOGILISED UURINGUD	KIRURGILINE SEKKUMINE	SEISUNDI HALVENEMISE VÄLTIMINE JA SEKUNDAARNE ENNETUS	RISKI HINDAMINE
<p>A. ABC</p> <ul style="list-style-type: none"> Hingamisteede avatus (eriti GKS \leq 8) Oksügenisatsioon ($\text{SaO}_2 > 94\%$) Normoventilatsioon (PaCO_2 35–45 mm Hg) Hemodünaamiline stabiliseerimine <p>B. Monitooring</p> <ul style="list-style-type: none"> Elulised näitajad Neuroloogiline läbivaatus – NIHSS/GKS (korrata sagedasti, et märgata seisundi halvenemist) <p>C. Anamnees ja analüüs</p> <ul style="list-style-type: none"> Sümptomite tekkeaeg (millal viimati oli terve) Ravimid (sümpatomimeetikumid, antikoagulandid ja -agregandid) Varasem koagulopaatia Hiljutine kirurgiline sekkumine Allergiad Täisvere analüüs, elektrofüüdid, kreatiniin, hüübetestid, seerumi glükoos, ravimite/narkootikumide kontsentratsioon, CRV <p>D. Hematoomi ekspansiooni ennetus</p> <ul style="list-style-type: none"> Vererõhu käsitus – SVR < 140 mm Hg < 1 t Koagulopaatia korrigeerimine (VKA, OSAK, hepariin ja MMH) 	<p>A. KT-natiivuurig/KTA</p> <ul style="list-style-type: none"> Hematoomi asukoht (supratentoriaalne/infratentoriaalne) Maht IVH olemasolu Massiefekti tunnused/hernatsioon „Laigutunnus“ Etioloogia  <p>B. Kui etioloogia ei leia KT-natiivuurig/KTA käigus kinnitust</p> <pre> graph TD A[basaalganglionide/talamuse haaratus] --> B{esineb HTN} C[subkortikaalne/kortikaalne paige esimene IVH] --> D{MRT} B -- "ei - vanus < 45 ea" --> D B -- "lisauuringuid pole vaja" --> E{DSA} D --> E E -- "diagnos ei ilmne" --> F[kaalu DSA kordamist 2 nädala pärast] </pre>	<ul style="list-style-type: none"> Varajane neurokirurgiline konsultatsioon Hematoomi eemaldamise kasutegur (väikeaju hematoom, vesipea, ajutüve kompressioon) Dekompresiooni vajalikkus Ventrikulaardreeni asetamine (vesipea/IVH) Vajaduse korral IKRi monitoorimine ja ravi (kontrollida ja ravida esmalt süsteemseid põhjuseid) 	<p>A. Seisundi halvenemise vältimine</p> <ul style="list-style-type: none"> Sage neuroloogiline läbivaatus Nii hüper- kui ka hüpoglükeemia vältimine Profülaktiline antiepileptiline ravi pole vajalik <p>B. Sekundaarne ennetus</p> <ul style="list-style-type: none"> Vererõhku langetav ravi Antitrombootilise ravi jätkamise kaalumise (ekspordihinnangul mitte varem kui 14 päeva pärast) Vältida statiinide suuri annuseid 	<p>A. Anamnestiline nimekiri</p> <ul style="list-style-type: none"> Arteriaalne hüpertensioon Varasem insult Varasem koagulopaatia Teadaolevad vaskulaarsed haigused Kasvajad Hiljutine operatsioon/trauma Kaasuvad haigused Eelnev funktsionaalne võimekus Ravimid/narkootikumid Allergiad <p>B. AH skoor</p> <ul style="list-style-type: none"> AH raskusastme ja 30 päeva suremuse hindamiseks Testi tulemus ei tohi piirata varast kiiret sekkumist!

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, GKS – Glasgow' koomaskaala, CRV – C-reaktiivne valk, SVR – süstoolne vererõhk, VKA – K-vitamiini antagonist, OSAK – otsesed suukaudsed antikoagulandid, MMH – madalmolekulaarne hepariin, IVH – intraventrikulaarne hemorraagia, HTN – hüpertensioon, KT – kompuutertomograafia, KTA – KT-angiograafia, MRT – magnetresonantstomograafia, DSA – digitaalsubstraktsioonangiograafia, IKR – intrakraniaalne rõhk, AH – ajusisene hemorraagia

ning tekitab soodsad olud teiste potentsiaalselt haiguslike tunnustega mikroveresoonte lõhkemiseks. Laviini hüpoteesi toetab ka geneetiline tegur – APOE $\epsilon 2$ alleel –, mida seostatakse veresoonte suurenenud haprussega ja hematoomi laienemisega lobaarse AH puhul (3–4).

Jätkuvat veritsust soodustab kõrgeenenud arteriaalne vererõhk ning praegu on Euroopa Insuldiorganisatsiooni juhiste järgi kuni 6 tunni jooksul alates AH tekkest

kiire (kuni 1 tunni jooksul) vererõhu langetamine (süstoolne rõhk < 140 mm Hg) ohutu ning see toetab funktsionaalse võimekuse taastumist. Samas on soovitus hoida süstoolne vererõhk > 110 mm Hg ning hoiduda vererõhu langetamisest rohkem kui 90 mm Hg, et ennetada ägedat neerukahjustust. Vererõhu langetamine peaks olema võimalikult kiire ja kohene – parim oleks seda teha 2,5 tunni jooksul alates sümptomite tekkest. Sellegipoolest

tuleks süstoolne rõhk hoida ka edaspidi < 140 mm Hg, sest hematoomi laienemine võib ilmneda ka hiljem (4, 11).

KTA-uuringul ilmestuv hematoomi laienemisele viitav indikaator on „laigutunnus“ (ingl *spot-sign*), mis tuleneb kontrastaine väljumisest veresoonest (vt joonis 1). Teine potentsiaalne ekspansioonile viitav märgis KTA-uuringul on „keerisetunnus“ (ingl *swirl sign*). Sel puhul ilmestunud erinevate tihedustega „keeris“ arvatakse olevat segu värskest ning hüübinud verest (3, 4, 7).

Antikoagulantraviga seotud AH

Isheemilise insuldi ning kodade virvendusarütmiaiga seotud trombembooliliste tüsistuste ennetuses kasutatakse järjest enam suukaudseid antikoagulante. Antikoagulantravi pahupool seisneb aga hemorraagilistes tüsistustes, mis on pikaajalise ravi kõige kardetumaks kõrvalnähuks. AH risk on antikoaguleeritud 8–11 korda suurem, ning ehkki ekstrakraniaalsed hemorraagiad on neil patsientidel 5–10 korda sagedasemad, on 58%-l antikoaguleeritud patsientidest surmapõhjuseks just AH. Samas ei tohiks see teadmine hädavajaliku antikoagulantravi rakendamise kindlasti loobuma panna, sest raviga saadavat kasu isheemilise insuldi ennetamisel on raske alahinnata. Hematoomi ekspansiooni esineb kõige enam K-vitamiini antagonistide kasutataval patsientidel ning sel juhul võib laienemine ilmneda ka pikema aja vältel. Kuna praegu on aga otsesed suukaudsed antikoagulantravi (OSAK) varfariini asendamas, on OSAK-seoselise AH käsitlus tõusnud erilise tähelepanu alla (2–4, 11).

Lisaks isheemilisele insuldile ja kodade virvendusarütmiale tuleb trombembooliliste haiguste ennetus kõne alla ka ajukasvajate puhul (glioosi puhul võib venoosne trombemboolia esineda 15–30%-l juhtudest). Primaarse ajukasvaja puhul antikoagulantravi rakendades on AH risk olemas, kuid kui on tegu ajumetastaasidega, siis antikoagulantravi rakendades AH risk ei suurene (10).

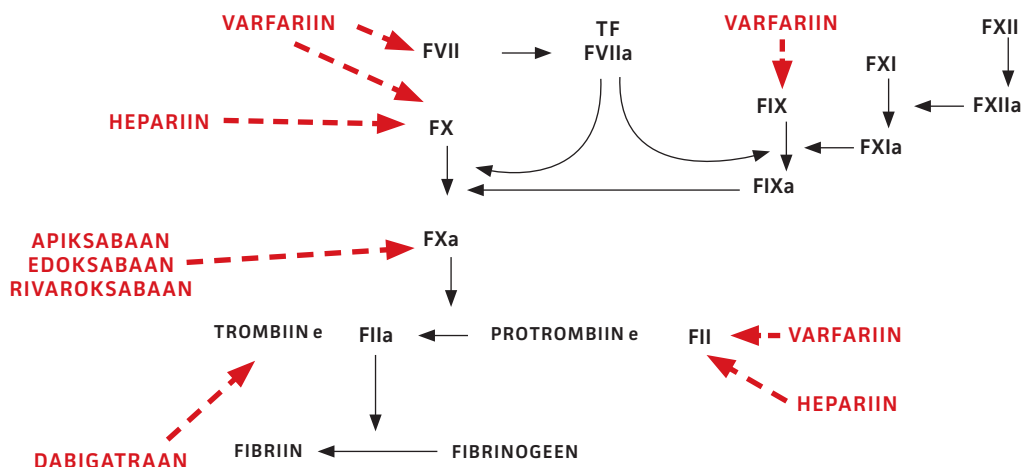
K-vitamiini antagonistid on trombembooliliste haiguste ennetuses kõige pikemat aega kasutusel olnud ravimid ning uuringute põhjal AH põhjuseks 9–14%-l juhtudest. AH korral tuleb ravi K-vitamiini antagonistidega lõpetada ning seejärel jätkata hüübefaktorite asendusraviga. K-vitamiini antagonistide antikoagulatiivne efekt seisneb K-vitamiini

nist sõltuvate hüübefaktorite (II, VII, IX, X) sünteesi inhibeerimises maksas (vt joonis 2). Järelikult on hüübe soodustamiseks siinjuhul eelistatud meetodiks just nende hüübefaktorite asendusravi: 4-faktoriline (II, VII, IX, X) protrombiini kontsentratsioon (PCC) 10 IU/kg kui INR > 1,3 või 30 IU/kg kui INR > 1,9. Selle kõrval on vaja manustada ka K-vitamiini (soodustamiseks hüübefaktorite sünteesi maksas) 10 mg veenisisesi 10 minuti jooksul, kuid kuna efekt ilmneb 6–24 tunniga, pole see kiireks toime muutuseks ainumeetodina sobilik. Juhul, kui PCC pole kättesaadav, on II rea valikuks värskelt külmutatud plasma 10–20 mL/kg (vt joonis 3) (3–4, 10–11).

PCC manustamine ei vaja sobitamist, preparaat on viraalselt inaktiveeritud, ei põhjusta vedeliku ülekoormust ning annab kiirema ja püsivama tulemuse kui külmutatud plasma. Kiiremini taastub nii hüübefaktorite tase kui ka INR (ingl *international normalized ratio*). PCC manustamise järel väheneb ka hematoomi põhjustatud surve ajule (1, 3–4).

Suukaudsete antikoagulantidega seotud AHga patsientidel on INRi väärtuse muutus antikoagulatsiooni tagasipööramisel seotud hematoomi ekspansiooniga. Patsiendid, kellele saavutati INRi väärtus < 1,3 nelja tunni jooksul peale hospitaliseerimist, oli palju väiksem tõenäosus hematoomi põhjustatud ekspansiooniks kui kõrge INRi väärtusega patsientidel (27% vs. 45%). Optimaalseks peetakse INRi väärtust 1,3 (3–4, 10).

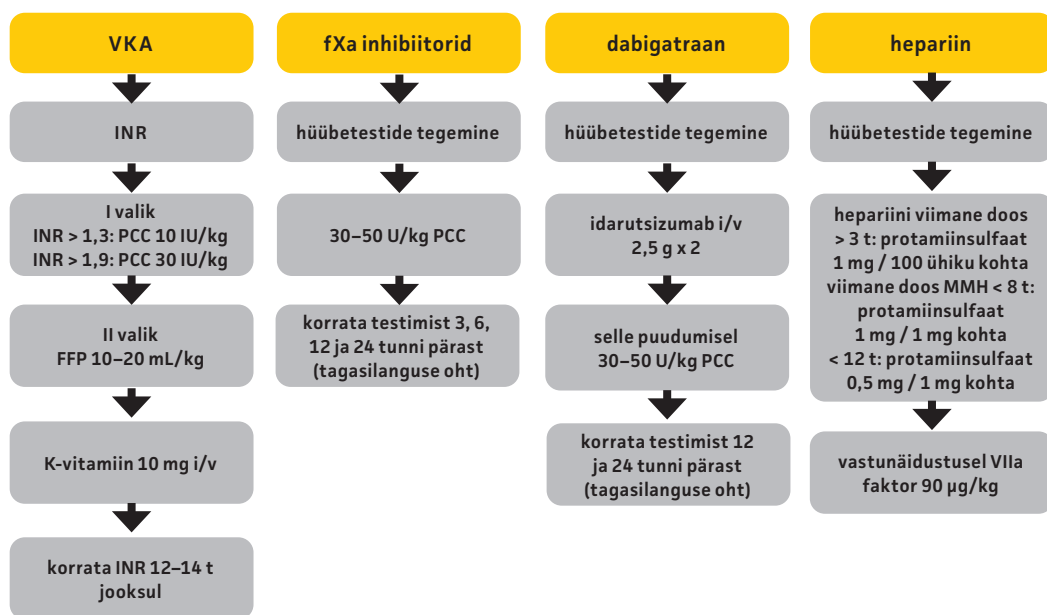
Hepariiniseoselise koagulopaatia korral manustatakse protamiinsulfaati 1 mg 100 eelnevalt 2–3 tunni jooksul manustatud hepariini ühiku kohta. Maksimaalne ravimi doos on 50 mg (manustamise kiirus 5 mg/min). Hepariin (mittefraktsioneeritud) aktiveerib antitrombiini, mis inhibeerib Xa ja IIa faktorit ning seeläbi takistab fibriini moodustumist (vt joonis 2). Madalmolekulaarsel hepariinil (MMH, enoksapariin) on trombiinile väiksem efekt ja protamiinsulfaadil väiksem vastumõju, sest see toimib ainult osaliselt (60%) anti-Xa faktorile. Skeem MMH korral on 1 mg protamiinsulfaati 1 mg MMH kohta, mis on manustatud eelneva 8 tunni jooksul. 8–12 tunni kohta oleks doos 0,5 mg protamiinsulfaati 1 mg MMH kohta. Suurema ajalise vahe korral pole pöödravi näidustatud. Protamiinsulfaadi vastunäidustusel võib kasutada VIIa faktorit 90 µg/kg (vt joonis 3) (1, 3, 11).



Joonis 2. Antikoagulantide toime hüübesüsteemile (kohandatud allikast 11). Varfariin inhibeerib K-vitamiinist sõltuvate hüübefaktorite (II, VII, IX, X) sünteesi; hepariin aktiveerib antitrombiini, mis inhibeerib II ja X faktorit, dabigataraan on otsene trombiini inhibiitor ning apiksabaan, edoksabaan ja rivaroksabaan on Xa faktori inhibiitorid.

OSAK-gruppi kuuluvad otsene trombiini inhibiitor dabigataraan ning Xa faktori inhibiitorid apiksabaan, edoksabaan ja rivaroksabaan (vt joonis 2). Efektiivsusest sarnased, kuid hemorraagiate tekke riski arvestades võiksid need olla ohutumaks valikuks – K-vitamiini antagonistidega võrreldes on OSAKdel kuni 50% väiksem risk AH tekkeks. OSAKde toime tagasipööramiseks on arendamisel spetsiaalsed ühendid.

Praeguseks on litsentseeritud spetsiifiline antagonist idarutsizumab – humaniseeritud monokloonse anti-keha fragment (Fab), mis blokeerib dabigataraani toime. Erakorralises raviks ordineeritakse ravimit 2,5 g kahe doosina 15minutilise intervalliga (kokku 5 g). Idarutsizumabi puudumisel kasutada 30–50 U/kg neljafaktorilist PCCd (12). Xa faktori inhibiitoritele praegu spetsiifilist vasturavi pole (vt joonis 3). Hiljuti on saanud



VKA – K-vitamiini antagonistid (nt varfariin), PCC – protrombiini kontsentratsioon (neljafaktoriline), MMH – madalmolekulaarne hepariin

Joonis 3. Antikoagulatsiooni pöörstrateegia (kohandatud allikast 14).

kasutusloa (IV faasi uuringud jätkuvad) rekombinantne geneetiliselt modifitseeritud FXa – alfaandaksaneet –, mis lõpetab kiirelt Xa faktori inhibiitorite toime (1, 4). Xa faktori inhibiitorite toime tagasipööramiseks on kasutusel neljafaktoriline PPC manustatuna 30–50 U/kg.

Antiagregantravi tuleb AH korral samuti lõpetada, kuid sel puhul pole trombotsüütide transfusioon soovitatav, sest on näidatud hoopis suuremuse suurenemist ning igapäevase toimetuleku halvenemist. Seega pole piisavalt tõendeid, et trombotsüütide funktsiooni toetamine oleks piisavalt ohutu ja kasulik (4).

KIRURGILINE RAVI

Praegune suund neurokirurgias on minimaalselt invasiivsete meetodite laialdasem kasutamine (endoskoopilised protseduurid ning stereotaktilise juhtimise all hematoomi eemaldamised). Tänu sellele on eluvõimelise ajukoe kahjustus väiksem ning võrreldes traditsioonilise kraniektoomiaga vähenevad ka sekundaarsed tüsistused. AH korral võimaldavad need meetodid kiiremini jõuda hematoomini, tänu millele väheneb operatsiooni kestus ning anesteesia pikkus, mis on eriti oluline kõrgeenenud intrakraniaalse rõhu ja halveneva sümptomaatikaga patsientide puhul. Kirjeldatud on ka operatsioonijärgset paremat funktsionaalset toimetulekut järgneva kuue kuu jooksul (1, 3–4).

Dekompressiivne kraniektoomia ja hematoomi eemaldamine

Ekstravasaalse vere eemaldamine ajust võib vähendada hematoomi põhjustatud mahuefekti ning vere toksilist mõju ajukoole. Seniste uuringute andmetel ei ole tõestust, et kirurgiline sekkumine parandaks võrreldes konservatiivse raviga oluliselt AH ravitulemusi, kuid varajane kirurgiline ravi võib olla hea tulemusega neil patsientidel, kelle teadvushäire ei ole raske (GKS = 9–12) (3, 14–15). Väikeaju hematoomide korral on kirurgiline sekkumine soovitatav ägeda hüdrotsefaalia ja ajutüve kompressiooni kujunemisel.

Infratentoriaalse hematoomi korral on ravimeetoditest kasutusel dekompressiivne kraniektoomia, aju külgevatsakese väline dreenimine või konservatiivne ravi. Patsiente, kellel on hematoom väike, s.o. ≤ 3 cm ja GKS 14–15, võib ravida konservatiivselt. Neuroloogilise seisundi halve-

nemisel, kui on säilinud ajutüve refleksid, tuleb kaaluda hematoomi dreenimist ja/või kraniektoomiat (1).

Intraventrikulaarne hemorraagia ning intrakraniaalne rõhk

AHga koos võib esineda intraventrikulaarne hemorraagia (40% juhtudest), mis on negatiivne prognostiline tegur, sest see takistab liikvori ringlust ning võib põhjustada hüdrotsefaaliat. Ehkki kliinilist tõendust on vähe, soovatakse neuroradioloogilistel tõendite põhjal intraventrikulaarse hemorraagia korral dreenida aju külgevatsake. Suurte verehulkade korral ajuvatsakeses see ei toimi ning dreeni pikaajalisel paiknemisel ajuvatsakeses suureneb ka ventrikuliidi risk. Uuritud on ka dreeni panekut koos samaaegse trombolüütilise raviga, mille kohta võib lähiajal tulla uusi soovitusi (3–4, 10).

Peamised intrakraniaalse rõhu (IKR) tõusu põhjused AH korral on massiefektiga hematoom, seda ümbritsev turse ning liikvoriringe häirest tulenev hüdrotsefaalia. IKRi > 30 mm Hg peetakse halva prognoosi näitajaks. IKRi võib mõõta anduriga aju parenhüümis või vatsakeses. Vatsakese kaudu on võimalik ka liikvori dreenida, mistõttu on see eelistatud hüdrotsefaalia korral. IKRi ravi põhimõteteks on pea tõstmine 30 kraadi võrra, rahustid ja analgeesia, normokapniline ventilatsioon ning hüponatreemia vältimine. Transtentoriaalse herniatsiooni riski korral võib kaaluda hüperosmolaarset ravi mannitooli või hüpertoonilise NaCl lahusega (3, 10).

PROGNOOS

AH skoor (vt tabel 2) on kõige laialdasemalt kasutusel olev skaala AH raskusastme määramiseks. Skaalal on viis iseseisvat näidikut, mis aitavad hinnata 30 päeva suremust: teadvuse tase GKS-i põhjal, vanus, AH maht, intraventrikulaarse hemorraagia olemasolu ning AH paiknemine infratentoriaalselt. Skoori ei tohiks aga võtta kui ainuõiget prognoosi näitajat või kui suunist, mille põhjal otsustada sekkumise tugevuse üle, kuid seda võib arvesse võtta raviotsuste tegemisel konkreetsetel patsientidel koos kliinilise seisundi hindamisega. Uuringutega ei ole tõestatud, et konkreetsest väärtusest allapoole ei oleks enam ravi näidustatud. Varajane ravi piiramine on juba iseseisvalt halvema prognoosi näitaja (5, 14–16).

AH-patsientidel on suur risk, et nende neuroloogiline seisund halveneb – uuringute järgi halveneb esimese 48 tunni jooksul kuni 40% patsientide seisund ning see on halva prognoosi näitaja. Tavaliselt tuleneb see hematoomi ekspansioonist või intraventrikulaarse hemorraagia tõttu tekkinud ägedast hüdrotsefaaliast. See kinnitab pideva neuroloogilise seisundi hindamise vajalikkust. Oluline on ka veresuhkru sisalduse kontrollimine, sest vältida tuleb nii hüperku kui ka hüpoglükeemiat. Hüperglükeemia korral kasutada veenisisesi insuliini eesmärgiga hoida veresuhkru taset 7,8–10 mmol/L piires (1, 3, 10).

AH järel võib esineda epileptilisi hooge kuni 17%-l. Nende varajasel esinemisel pole aga leitud seost ei neuroloogilise seisundi halvenemise ega suremuse suurenemisega. Seetõttu pole praegu antud suuniseid profülaktiliseks antiepileptiliseks raviks (14).

Sekundaarse ennetuse alla kuulub vererõhku langetav ravi, mis on üleüldiseks soovitusel igasuguse etioloogiaga AH korral. Otsustada tuleb ka antitrombootilise ravi suhtes – kas jätkata ravi tromboembooliliste haiguste ennetusena või lõpetada, et ei tekiks riski AH taastekkeks, mis uue episoodina võib olla patsiendile veelgi halvema prognoosiga. Millal (taas) alustada suukaudse antikoagulatsiooniga pärast AH tekkimist kodade virvendusarütmia patsientidel, ei ole juhulikustatud uuringutega tõestatud, kuid ekspertide arvates võib seda pärast hoolikat kasu ja riskide hindamist kaaluda. Vaatlusuuringutes on leitud, et antikoagulantravi ei ole õige taas alustada enne kaht nädalat pärast AH teket. Tõenäoliselt on antiagregantravi alustamine esimese ööpäeva jooksul pärast AH teket veresoonkonna haigustega patsientidel ohutu. Kodade virvendusarütmia korral võib alternatiiviks olla vasaku koja kõrva sulgemine. Statiinide väljakirjutamiseks tuleks aga AH järel suhtuda ettevaatlikkusega ning suuri annuseid vältida (13–15, 17).

KOKKUVÕTE

Ajusisese hemorraagia käsitlemise alustalad on vererõhu ohjamine (süstoolne RR < 140 mm Hg < 1 t) ning antikoagulatsiooni tagasipööramine. Kõike seda rakendatakse, et ennetada hematoomi laienemist ning varast seisundi halvenemist. AH kliiniline sümptomaatika on suures osas sarnane

Tabel 2. Ajusisese hemorraagia raskusastme skoor 30 päeva suremuse hindamiseks (kohandatud allikast 1 ja 3)

Näidik	AH skoor	Lõppskoor	30 päeva suremus (%)
GKS			
3–4	2	0	0–10
5–12	2		
13–15	0		
AH maht (ml)			
≥ 30	1	1	7–13
< 30	0		
IVH olemasolu			
Jah	1	2	30–44
Ei	0		
Infratentoriaalne AH			
Jah	1	3	56–78
Ei	0		
Vanus (a)			
≥ 80	1	4	70–100
< 80	0		
Lõppskoor	0–6	5–6	100

GKS – Glasgow' koomaskaala. AH – ajusisene hemorraagia, IVH – intraventrikulaarne hemorraagia

isheemilise insuldiga, diagnoosimiseks on olulised radioloogilised uuringud. Diagnoosi kuldstandard on kompuutertomograafia natiivuuring. Lisaks hüpertensioonile ja koagulopaatiale on etioloogilisteks teguriteks ka struktuursed põhjused, süsteemne haigus või amüloidangiopaatia, mistõttu võib esialgse põhjuse väljaselgitamiseks olla vaja teha lisauuringuid. Lobaarne hemorraagia on rohkem seotud struktuursete muutustega ning mittelobaarne hüpertensiooniga. Kirurgilisele sekkumisele tuleb mõelda väikeaju hematoomi, hüdrotsefaalia esinemise või ajutüve kompressiooni korral. Hemorraagia võib läbi murduda ka vatsakeste süsteemi ja siis rakendatakse ajuvatsakestevälilist drenaaži või ajusisese rõhu jälgimist ning hüperosmolaarset ravi. Sekundaarse ennetuse alla kuulub vererõhku alandav ravi. Antitrombootilise ravi jätkamise kohta pärast AH kujunemist on vaid eksperthinnangud.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

TÄNUSÕNAD

Tänamejooniste kujundamise eest Markus Laanistot ja Andra Rahet.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
³ Radiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Marie Laanisto
 marie.laanisto@ut.ee

Keywords:
 haemorrhage,
 coagulopathy, reversal
 hypertension, CT

SUMMARY

Management of spontaneous intracranial haemorrhage

Marie Laanisto¹, Janika Kõrv², Dagmar Loorits³

Spontaneous intracranial hemorrhage is a neurological emergency and its key management includes aggressive blood pressure treatment (<140 mm Hg <1 hour), reversal of anticoagulation (anticoagulant-related haemorrhage), prompt etiologic diagnosis and consideration of surgical management. As its clinical presentation is very similar to that of acute ischaemic stroke, neuroimaging is crucial in establishing the diagnosis. In addition to hypertension and coagulopathy, the etiology may also be amyloidangiopathy, structural cause or systemic disease. There is not enough evidence to support surgical intervention on a routine basis, but early surgery may be of value in the case of cerebellar haematoma, hydrocephalus or brainstem compression. Haemorrhage may also extend to the ventricles and may need a ventricular drain or monitoring of intracerebral pressure. Secondary prevention is based on blood pressure control and the overall strategy should consider prevention of recurrent bleeding, as well as the frequently increased risk of thromboembolic ischaemic events.

KIRJANDUS / REFERENCES

- de Oliveira Manoel AL, Alberto G, Zampieri FG, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care Lond Engl* 2016;20:272.
- An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *J Stroke* 2017;19:3–10.
- Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, et al. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol* 2018;14:237–50.
- Veltkamp R, Purrucker J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:80.
- Morotti A, Goldstein JN. Diagnosis and management of acute intracerebral hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* 2016;34:883–99.
- Saad AF, Chaudhari R, Fischbein NJ, et al. Intracranial Hemorrhage Imaging. *Semin Ultrasound CT MRI* 2018;39:441–56.
- Carpenter AM, Singh IP, Gandhi CD, et al. Genetic risk factors for spontaneous intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2016;12:40–9.
- Martí-Fàbregas J, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, et al. Clinical and radiological characteristics and outcome of wake-up intracerebral hemorrhage. *Sci Rep* 2020;10:18749.
- Liebeskind D. Intracranial Hemorrhage Workup: Laboratory Studies, Imaging Studies, Other Tests [Internet]. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1163977-workup#c3>.
- Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost JTH* 2016;14:1736–40.
- Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11–13 November 2018. *Eur Stroke J* 2019;4:307–17.
- Ahmed N, Steiner T, Caso V, et al. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017;2:95–102.
- 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;4:294–306.
- Steiner T, Salman RA-S, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840–55.
- Pinho J, Costa AS, Araújo JM, et al. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *J Neurol Sci* 2019;398:54–66.
- Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2015;46:2032–60.
- Al-Shahi Salman R, Dennis M, Sandercock P, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613–23.

Madal testosteroonitase on meestel COVID-19 raske kulu riskitegur

Madal testosteroonitase organismis – hüponadism – seostub meestel seksuaalelu häiretega, depressiooni, kontsentreerumise ja mäluhäiretega, lihasjõu vähenemise ning üldise elukvaliteedi halvenemisega. USA Saint Louisi ülikoolis tehtud uuringus ilmnes, et madala testosteroonitaseme korral veres on meestel suurem risk haigestuda COVID-19 raskekujulisse vormi, mille korral on vaja haiglaravi.

Haiguse kulgu ja hospitaliseerimise vajadust analüüsiti 723 mehel keskmise vanusega 55 eluaastat, kel oli laboratoorselt kinnitatud SARS-CoV-2-infektsioon ja määratud testosteroonitase veres. Neist 335 mehel oli testosteroonitase normi piires, 427 mehel ilmnes hüponadism ning 180 mehele oli ordineeritud ravi testosterooniga. Andmete statistilisel analüüsil selgus, et madala testosteroonitasemega meestel oli hospitaliseerimise vajadus 2,4 korda suurem kui eugonadismiga meestel, testosteroonravi saavatel meestel oli hospitaliseerimise risk sama, mis

eugonadismiga meestel. Meestel, kellel oli ravile vaatamata testosteroonitase alla normiväärtuse, oli hospitaliseerimise risk 3,5 korda suurem kui meestel, kel raviga testosteroonitase normaliseerus.

Uuring kinnitab, et madal testosteroonitase on sõltumatu raskekujulise COVID-19 riskitegur ning hüponadismi sõeluurimine ja selle tõhus ravi on üks võimalus leevendada COVID-19 kulgu meestel.

REFEREERITUD

Dhindsa S, Champion C, Deol E, et al. Association of male hypogonadism with risk of hospitalization for COVID-19. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2229747.

LÜHIDALT