

Andrzej Borysowicz<sup>1</sup>, Piotr Janik<sup>2</sup>

## Hemikraniektomia dekompresyjna w leczeniu związanego z udarem niedokrwiennym złośliwego obrzęku mózgu – przegląd badań klinicznych

Decompressive hemicraniectomy for treatment of malignant cerebral oedema after ischaemic stroke – a review of clinical trials

<sup>1</sup> Oddział Neurologii, Radomski Szpital Specjalistyczny, Radom, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Andrzej Borysowicz, ul. Cicha 20, 26-600 Radom, tel.: +48 604 930 232, e-mail: aborysowicz@wp.pl

### Streszczenie

Rozległe udary niedokrwienne wynikające z zamknięcia tętnicy środkowej mózgu mogą prowadzić do rozwoju masywnego obrzęku mózgu i gwałtownego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Zagrożający życiu złośliwy obrzęk mózgu, występujący u 1–10% chorych z udarami nadnamiotowymi, rozwija się zazwyczaj w okresie od drugiej do piątej doby po wystąpieniu objawów udaru. Często dotyczy młodszych pacjentów, bez wcześniejszych incydentów udarowych w wywiadzie. Klinicznie obserwuje się pogorszenie stanu świadomości towarzyszące głębokiemu deficytowi neurologicznemu. Tradycyjne sposoby leczenia zachowawczego są mało efektywne, wydaje się zatem, iż obiecującą strategią postępowania może być dekompresja neurochirurgiczna. W pracy dokonano przeglądu najważniejszych randomizowanych badań klinicznych i metaanaliz dotyczących tej metody leczenia. Wyniki badań wskazują, że u osób przed 60. rokiem życia hemikraniektomia wiąże się ze spadkiem śmiertelności, jednak wielu chorych wymaga stałej lub czasowej opieki. Efekty operacyjnego leczenia pacjentów po 60. roku życia są gorsze. Hemikraniektomia zwiększa co prawda przeżywalność, niemniej w znakomitej większości przypadków kosztem bardzo ciężkiej niepełnosprawności. Decyzja o przeprowadzeniu hemikraniektomii powinna być podejmowana ostrożnie, po przedstawieniu choremu i jego rodzinie rokowania co do przeżycia i prawdopodobnego złego stanu funkcjonalnego. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami nie ma natomiast podstaw, by wykluczać chorych z zabiegu ze względu na zajęcie półkuli dominującej.

**Słowa kluczowe:** udar niedokrwienny mózgu, złośliwy obrzęk mózgu, hemikraniektomia dekompresyjna

### Abstract

Extensive ischaemic strokes resulting from middle cerebral artery occlusion may lead to massive cerebral oedema and cause an abrupt intracranial pressure increase. Life-threatening malignant cerebral oedema, which is found in 1–10% of patients with supratentorial stroke, usually develops from day two to day five after the onset of the symptoms of stroke. It frequently concerns younger patients with no prior history of ischaemic events. Clinical signs include consciousness disorders that accompany profound neurological deficits. Conventional conservative treatment is poorly effective. It seems therefore that decompressive hemicraniectomy may be a promising option. This article is a review of the most important randomised clinical trials and meta-analyses concerning this treatment method. The results indicate that hemicraniectomy in patients younger than 60 years of age is associated with lower mortality but many patients still require permanent or temporary care. The effects of surgical treatment in patients older than 60 years of age are worse. Hemicraniectomy does increase survival, but this effect is achieved at the cost of very severe disability in the vast majority of patients. The decision about hemicraniectomy should be made with caution after discussing the prognosis concerning survival and probable poor performance with the patient and his or her family. According to the current recommendations, there are no grounds for rendering patients ineligible for the procedure due to the dominant hemisphere involvement.

**Keywords:** ischaemic stroke, malignant cerebral oedema, decompressive hemicraniectomy

## WSTĘP

Rozległe udary niedokrwienne wynikające z zamknięcia tętnicy środkowej mózgu mogą prowadzić do rozwoju masywnego obrzęku mózgu i gwałtownego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Zagrożający życiu złośliwy obrzęk mózgu, występujący u 1–10% chorych z udarami nadnamiotowymi, zazwyczaj rozwija się w okresie od drugiej do piątej doby po wystąpieniu objawów udaru (Vahedi *et al.*, 2007a). W badaniu neurologicznym stwierdza się zazwyczaj porażenie lub głęboki niedowład połowiczny, zwrot głowy i gałek ocznych w kierunku zajętej półkuli mózgu, połowiczne zaburzenia czucia, całkowitą afazję (jeśli zajęta jest półkula dominująca) albo zespół zaniedbywania stronnego i inne deficyty neuropsychologiczne (przy zajęciu półkuli niedominującej). Dane literaturowe wskazują, że chorzy są młodszy od innych pacjentów z udarem mózgu i nie mają wcześniejszych incydentów udarowych w wywiadzie (Huttner i Schwab, 2009).

Złośliwy obrzęk mózgu skutkuje wzrostem ciśnienia śródczaszkowego oraz przesunięciem tkanek mózgu, co z kolei prowadzi do mechanicznego uszkodzenia struktur pierwotnie niezajętych przez zmiany niedokrwienne i wtórnego niedokrwienia związanego z kompresją naczyń mózgowych. Klinicznie obserwuje się pogorszenie stanu świadomości i stanu neurologicznego. Śmierć jest zazwyczaj konsekwencją wgłobienia pod namiot mózdzku i destrukcji struktur tylnojamowych. Wskaźniki śmiertelności sięgają 80% (Back *et al.*, 2015). Pacjenci, którzy przeżywają, najczęściej obarczeni są ciężkim deficytem neurologicznym (Back *et al.*, 2015). Ponieważ tradycyjne sposoby leczenia zachowawczego mają niską efektywność, obiecującą strategią postępowania wydaje się dekompresja neurochirurgiczna – jako terapia alternatywna lub uzupełniająca.

Najwygodniejszą metodą neuroobrazowania stosowaną w diagnozowaniu i monitorowaniu chorych z zagrożającymi życiu udarami niedokrwiennymi mózgu jest tomografia komputerowa (TK). Jako zagrożające wystąpieniem złośliwego obrzęku określane są udary obejmujące co najmniej 2/3 zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu lub jego połowę wraz z zajęciem struktur głębokich (Huttner i Schwab, 2009).

Nieinwazyjne metody leczenia poudarowego obrzęku mózgu obejmują farmakoterapię (substancje osmotyczne, takie jak mannitol, glicerol, hipertoniczny roztwór chlorku sodu, leki przeciwobrzękowe, zazwyczaj furosemid), hiperwentylację, unoszenie głowy chorego, sedację (śpiączka barbituranowa), utrzymywanie normotermii, normowolemii, normoglikemii i innych parametrów życiowych. Umiarkowaną hipotermię w leczeniu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego stosuje się rzadko i ma ona raczej znaczenie eksperymentalne. Skuteczność postępowania nefarmakologicznego jest niska, nie opracowano też jego standardów. W przypadku wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego zaleca się elewację głowy do 30 stopni (Torbey *et al.*, 2015). Intubacja dotchawicza jest konieczna

u chorych z niewydolnością oddechową; nie zaleca się profilaktycznej hiperwentylacji, można ją zastosować przy narastającym obrzęku mózgu (Torbey *et al.*, 2015; Wijidicks *et al.*, 2014).

Hemikraniektomia dekompresyjna to zabieg polegający na zdjęciu płata kostnego znad półkuli mózgu objętej rozległym niedokrwieniem i obrzękiem. Średnica usuniętej kości wynosi co najmniej 12 cm i obejmuje części łuski czołowej, ciemieniowej, skroniowej i potylicznej. Równocześnie nacina się oponę twardą. Wydaje się, że usunięcie kości o większej średnicy (14–16 cm) może się wiązać z lepszym rokowaniem (Torbey *et al.*, 2015). Celem operacji jest wytworzenie wrót, przez które obrzęknięte tkanki mózgu mogą przesunąć się na zewnątrz czaszki, co prowadzi do normalizacji ciśnienia śródczaszkowego, poprawy mózgowego przepływu krwi i ciśnienia perfuzji, pozwalając na ochronę jeszcze nieuszkodzonych części mózgu. Procedura budzi wiele kontrowersji – przede wszystkim podnoszone są głosy, że ratuje życie kosztem ciężkiej niepełnosprawności. W ostatnich latach przeprowadzono kilka randomizowanych badań klinicznych mających na celu ocenę skutków stosowania hemikraniektomii dekompresyjnej.

## METODYKA PRZEPROWADZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W latach 2001–2013 zrealizowano w Europie cztery duże, wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne mające na celu ustalenie roli hemikraniektomii dekompresyjnej w leczeniu zagrożającego życiu złośliwego obrzęku mózgu towarzyszącemu udarowi z zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu:

1. We francuskim badaniu DECIMAL (Trial of Early Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction) wzięło udział 38 chorych w wieku 18–55 lat. Pacjentów randomizowano w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów udaru. W grupie leczonej operacyjnie zabieg musiał być wykonany do 6 godzin po randomizacji, czyli do 30 godzin od wystąpienia udaru. Kryteria włączenia obejmowały: stan chorego według skali NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)  $\geq 16$  punktów, w tym wynik w punkcie 1a (stan świadomości)  $\geq 1$ , obraz TK mózgu wskazujący na zajęcie  $>50\%$  zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu oraz objętość obszaru niedokrwienia mierzona w sekwencji DWI rezonansu magnetycznego  $>145 \text{ cm}^3$ . Dwudziestu chorych losowo zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego, 18 poddano terapii zachowawczej (Vahedi *et al.*, 2007b).
2. Badanie DESTINY (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery) prowadzono w ośrodkach niemieckich. Do badania zakwalifikowano 32 chorych w wieku 18–60 lat. Czas od wystąpienia objawów udaru do interwencji neurochirurgicznej wynosił 12–36 godzin. Randomizowano pacjentów ocenianych w NIHSS na

>18 punktów w przypadku zajęcia półkuli niedominującej i >20 punktów, jeśli uszkodzenie dotyczyło półkuli dominującej. Uwidocznione w TK niedokrwienie mózgu musiało obejmować co najmniej dwie trzecie obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu i przynajmniej część zwojów podstawy. Siedemnastu pacjentów przydzielono do leczenia neurochirurgicznego, a piętnastu poddano tradycyjnej terapii (Jüttler *et al.*, 2007).

3. W holenderskim badaniu HAMLET (Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial) uczestniczyło 64 chorych w wieku 18–60 lat. Jednym z celów badania była ocena skuteczności leczenia w przypadku odroczonej hemikraniektomii, dlatego pacjentów kwalifikowano w czasie do 96 godzin od wystąpienia objawów udaru. Leczenie operacyjne musiało zostać rozpoczęte w ciągu 3 godzin od randomizacji, czyli maksymalnie po 99 godzinach od pierwszych objawów udaru. Pozostałe kryteria włączenia były zbliżone do tych z badania DESTINY – w obrazach TK mózgowia obszar niedokrwienia obejmujący co najmniej dwie trzecie zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, radiologiczne objawy tworzącego się obrzęku, stan chorego oceniany według NIHSS  $\geq 16$  punktów w przypadku półkuli niedominującej lub  $\geq 21$  punktów w przypadku półkuli dominującej, dodatkowo pogorszenie stanu świadomości w skali Glasgow  $\leq 13$  przy udarach półkuli niedominującej albo  $\leq 9$  przy zajęciu półkuli dominującej. Trzydziestu dwóch chorych poddano hemikraniektomii, pozostałych trzydziestu dwóch – tradycyjnej terapii (Hofmeijer *et al.*, 2009).

Przedstawione badania były podobnie skonstruowane; różniły się przede wszystkim czasem, jaki upłynął od wystąpienia udaru do rozpoczęcia leczenia. Hemikraniektomię wykonywano według rutynowej procedury. Leczenie zachowawcze określano jako „najlepsze możliwe”, w żadnym badaniu nie ustalono jednak standardów postępowania farmakologicznego – przedstawiano tylko ogólne zalecenia. Sposób prowadzenia terapii pozostawiano do decyzji lekarza prowadzącego. Po zakończeniu badań DECIMAL i DESTINY, gdy trwało jeszcze badanie HAMLET, zaprezentowano wyniki zbiorczej analizy danych dostępnych z trzech badań (Vahedi *et al.*, 2007a).

4. Cel badania DESTINY II, przeprowadzonego w latach 2009–2013 w Niemczech, stanowiła ocena wpływu hemikraniektomii dekompresyjnej na rokowanie u starszych chorych. W badaniu wzięło udział 112 pacjentów w wieku 61–82 lat. Czas od wystąpienia objawów udaru do rozpoczęcia leczenia wynosił maksymalnie 48 godzin. Kwalifikowano chorych z zaburzeniami świadomości ocenianych w NIHSS na >14 punktów w przypadku zajęcia półkuli niedominującej oraz >19 punktów przy zajęciu półkuli dominującej. Kryterium radiologicznym był obszar niedokrwienia obejmujący co najmniej dwie trzecie obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, włączając zwoje podstawy. Dyskwalifikowano pacjentów, których stan funkcjonalny przed obecnym

zachorowaniem oceniono według zmodyfikowanej skali Rankina (Modified Rankin Scale, mRS) na >1, chorych z wynikiem <6 w skali Glasgow, osoby ze sztywnością żrenic oraz te, których oczekiwany czas przeżycia przed udarem szacowano na <3 lata. Czerdziestu dziewięciu chorych leczonych było operacyjnie, 63 – zachowawczo (Jüttler *et al.*, 2014).

Odminną metodykę zastosowano w amerykańskim badaniu HeADDFIRST (Hemicraniectomy and Durotomy Upon Deterioration From Infarction-Related Swelling Trial). W badaniu tym analizowano przypadki wszystkich chorych z udarami niedokrwinnymi, którzy trafili do ośrodków biorących udział w próbie. Pacjenci w wieku 18–75 lat oceniani na  $\geq 18$  punktów w NIHSS, u których stwierdzono obszar hipodensyjny obejmujący  $\geq 50\%$  unaczynienia tętnicy środkowej mózgu w badaniu TK wykonanym do 5 godzin od wystąpienia objawów lub cały zakres unaczynienia tętnicy środkowej, jeśli TK wykonana została w ciągu 48 godzin, byli włączani do badania oraz poddawani dalszemu monitorowaniu i leczeniu zachowawczemu ściśle według standaryzowanego protokołu opracowanego na potrzeby badania. Jeżeli w czasie do 96 godzin od wystąpienia objawów udaru stan chorego pogarszał się (przyjęte kryteria pogorszenia: przesunięcie przegrody przezroczystej  $\geq 7,5$  mm przy niezmienionym lub gorszym stanie neurologicznym i/lub  $\geq 4$  mm przesunięcie szyszynki z pogorszeniem stanu świadomości, NIHSS 1a  $\geq 2$ ), pacjent był randomizowany i losowo kwalifikowany do leczenia zachowawczego według standaryzowanego protokołu albo dodatkowo do hemikraniektomii. Zabieg odbywał się w czasie do 4 godzin od chwili spełnienia warunków randomizacji. Osoby, które nie spełniały tych kryteriów (25 osób), nadal leczono zgodnie z ustalonym protokołem. Ostatecznie zrandomizowano 24 pacjentów, a 14 z nich zostało poddanych hemikraniektomii (Frank *et al.*, 2014).

## WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH

### Wczesna śmiertelność

Większość badań pokazała, że leczenie neurochirurgiczne znacznie zwiększa szansę na przeżycie chorych ze złośliwym obrzękiem mózgu związanym z udarem z zakresu tętnicy środkowej. W badaniu DECIMAL wykazano, iż leczenie zabiegowe zmniejsza ryzyko zgonu o 52,8% (zmarło 14/18 – 78% chorych leczonych zachowawczo i 5/20 – 25% leczonych operacyjnie;  $p < 0,0001$ ). Wszystkie zgony nastąpiły w pierwszych 4 tygodniach obserwacji (Vahedi *et al.*, 2007b). Wyniki badania DESTINY były podobne: w ciągu pierwszych 30 dni po udarze zmarło 2/17 (12%) osób randomizowanych do hemikraniektomii i 8/15 (53%) leczonych zachowawczo (Jüttler *et al.*, 2007). Wyniki badania HAMLET również udowodniły znacząco mniejsze ryzyko zgonu w pierwszych 14 dniach wśród pacjentów operowanych (5/32 – 16%) w porównaniu z tymi leczonymi zachowawczo (18/32 – 56%) (Hofmeijer *et al.*, 2009).

Badanie DESTINY II udowodniło, że hemikraniektomia ratuje życie także w przypadku osób starszych. W czasie 14 dni od randomizacji zmarło 5/49 (10%) chorych operowanych oraz 36/63 (57%) leczonych zachowawczo. Nieco odmienne wyniki uzyskano w badaniu HeADDFIRST: różnica w 21-dniowej śmiertelności nie osiągnęła istotności statystycznej (zmarło 3 – 21% pacjentów leczonych operacyjnie i 4 – 40% leczonych zachowawczo,  $p = 0,39$ ). Autorzy podkreślają, że 21-dniowa śmiertelność wśród wszystkich chorych leczonych zachowawczo według opracowanego protokołu postępowania, włączając tych, których stan nie pogorszył się na tyle, by byli randomizowani, wyniosła zaledwie 17% (Frank *et al.*, 2014).

### Śmiertelność po 6 i 12 miesiącach

Jak już wspomniano, w badaniu DECIMAL wszystkie zgony nastąpiły w pierwszych 4 tygodniach; w ciągu roku dalszej obserwacji nie zarejestrowano kolejnych (Vahedi *et al.*, 2007b). Wśród pacjentów biorących udział w badaniu DESTINY w 157. dniu obserwacji zmarł z powodu powikłań po kranioplastyce 1 chory leczony operacyjnie. Sześć- i dwunastomiesięczna śmiertelność w tym badaniu wyniosła zatem 18% w grupie chirurgicznej i 53% w grupie leczonej tradycyjnie ( $p = 0,03$ ) (Jüttler *et al.*, 2007). W badaniu HAMLET roczna śmiertelność wyniosła 22% u chorych operowanych i 59% u leczonych zachowawczo (bezwzględna redukcja ryzyka 38%, 15 do 60,  $p = 0,02$ ) – w okresie od 14 dni do roku zmarło 2 chorych z pierwszej i 1 z drugiej grupy, z przyczyn pozamózgowych (Hofmeijer *et al.*, 2009). Wśród operowanych uczestników badania DESTINY II w okresie 6 miesięcy zmarło 16/49 (33%), natomiast roczna śmiertelność wyniosła 43% (20/47 pacjentów pozostających pod obserwacją). W grupie leczonej zachowawczo w pierwszych 6 miesiącach zmarło 40/63 (63%) pacjentów, a w pierwszym roku – 47/62 (76%) chorych, których stan był znany (Jüttler *et al.*, 2014).

W badaniu HeADDFIRST wyjątkowo nie wykazano różnicy w 6-miesięcznej śmiertelności: w grupie leczonej zachowawczo nadal wynosiła ona 40% (wszystkie zgony nastąpiły wcześniej), natomiast w grupie chirurgicznej między 21. a 180. dniem zmarło kolejnych 2 chorych; ostatecznie śmiertelność wśród pacjentów operowanych wyniosła 36%. Obserwacja w tym badaniu trwała tylko 6 miesięcy. Należy wspomnieć, że wszyscy nierandomizowani pacjenci włączeni do badania HeADDFIRST przeżyli (Frank *et al.*, 2014).

W 2016 roku opublikowano metaanalizę wyników randomizowanych badań klinicznych dotyczących hemikraniektomii dekompresyjnej. Po 6 miesiącach śmiertelność wśród chorych leczonych zachowawczo wyniosła 65% (w grupie 129 pacjentów), natomiast wśród chorych poddanych hemikraniektomii – 26% (w grupie 122 pacjentów). Dane po 12 miesiącach dostępne były dla 173 osób leczonych zachowawczo (śmiertelność wyniosła 69%) oraz 165 operowanych (zmarło 30%) (Alexander *et al.*, 2016).

### Stan funkcjonalny po 6 i 12 miesiącach

Autorzy badań europejskich wskazują na korzystny wpływ kraniektomii stosowanej w leczeniu obrzęku złośliwego towarzyszącego udarowi mózgu na długoterminowy stan funkcjonalny chorych, lecz wyniki nie są jednoznaczne. Stan funkcjonalny oceniano przede wszystkim według zmodyfikowanej skali Rankina, w której 0 oznacza brak objawów, a 6 – zgon.

W badaniu DECIMAL po 6 miesiącach 25% chorych w grupie chirurgicznej i 5,6% w grupie leczonej zachowawczo oceniono w mRS na  $\leq 3$ , po roku odsetki te wyniosły odpowiednio 50% oraz 22%. Wyniki nie były jednak istotne statystycznie, gdyż badanie nie osiągnęło dostatecznej mocy z uwagi na małą liczbę uczestników. Różnica istotna wystąpiła, gdy zdychotomizowano pacjentów do dwóch grup – mRS 0–4 i 5–6. W pierwszej grupie znalazło się 75% osób leczonych operacyjnie i 22,2% leczonych zachowawczo. Po roku wszyscy chorzy z grupy zachowawczej, którzy przeżyli (4 osoby), ocenieni zostali w mRS na 3 punkty. Z grupy leczonej hemikraniektomią 5 osób (25% wszystkich chorych) pozostawało zależnych od otoczenia (mRS 4), 7 (35%) miało umiarkowaną niepełnosprawność (mRS 3), a 3 (15%) – niewielką niepełnosprawność (mRS 2). Oznacza to, że mimo korzystnego wpływu leczenia chirurgicznego na przeżycie znaczna część pacjentów prezentowała znaczną niepełnosprawność (Vahedi *et al.*, 2007b).

Wyniki otrzymane w badaniu DESTINY ze względu na niewielką liczbę uczestników również nie osiągnęły istotności statystycznej, jeśli chodzi o pierwszorzędowny punkt końcowy, którym był stan chorego oceniany w mRS na  $\leq 3$ . Po 6 miesiącach 47% pacjentów leczonych chirurgicznie i 27% leczonych zachowawczo oceniono na  $\leq 3$  punkty ( $p = 0,23$ ). Gdy za punkt odcięcia przyjęto mRS  $\leq 4$ , odsetki te wyniosły odpowiednio 77% i 33% ( $p = 0,001$ ). Analizy dychotomizowanych wyników mRS (0–3 i 4–6 oraz 0–4 i 5–6) po roku były identyczne z tymi po 6 miesiącach. Autorzy badania podkreślają, że liczba chorych z ciężką niepełnosprawnością, rozumianą jako mRS 5, nie jest wyższa w grupie pacjentów leczonych chirurgicznie (po 6 miesiącach i po roku 1 osoba vs 2 w grupie leczonej zachowawczo). Należy jednak zwrócić uwagę, iż w tych samych przedziałach czasowych w grupie operowanych liczba pacjentów z mRS 4 wyniosła 5, a w grupie leczonej zachowawczo – 1 (Jüttler *et al.*, 2007).

W badaniu HAMLET prawdopodobieństwo niekorzystnego wyniku leczenia po 12 miesiącach, definiowanego jako mRS 5–6, było nieznacznie niższe wśród pacjentów operowanych, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (bezwzględne zmniejszenie ryzyka 19%, –5 do 43,  $p = 0,13$ ). Po 8 (25%) chorych z obu grup prezentowało sprawność ocenioną w mRS na  $\leq 3$ . U 5 (16%) osób z grupy leczonej zachowawczo i 11 (34%) z grupy leczonej operacyjnie stan funkcjonalny określono jako mRS 4. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami,

poza wynikami uzyskanymi w kwestionariuszu oceny jakości życia (36-Item Short Form Health Survey, SF-36), które były korzystniejsze wśród chorych leczonych zachowawczo. Autorzy badania tłumaczą niekorzystne wyniki dłuższym czasem od zachorowania do randomizacji, a tym samym – do podjęcia leczenia operacyjnego (Hofmeijer *et al.*, 2009). W badaniu DESTINY II po 6 miesiącach 20/49 pacjentów operowanych i 10/63 leczonych zachowawczo oceniono w mRS na  $\leq 4$  (wynik statystycznie korzystny dla hemikraniektomii,  $p = 0,04$ ). Gdy jednak stan funkcjonalny dychotomizowano 0–3 vs 4–6, nie wykazano statystycznej korzyści z leczenia operacyjnego. Żaden pacjent po 6 miesiącach nie prezentował stanu ocenianego w mRS na 0–2. Jedynie 7% chorych w grupie operowanej i 3% w grupie kontrolnej miało mRS 3. Ciężką niepełnosprawność (mRS 4) stwierdzono u odpowiednio 32% i 15% osób. Bardzo ciężka niepełnosprawność, przekładająca się na potrzebę stałej opieki (mRS 5), również była częstsza wśród leczonych operacyjnie (28% vs 13%). Po 12 miesiącach drugorzędowe punkty końcowe („surowe” wyniki w mRS, wyniki NIHSS, wynik w skalach Barthel, SF-36, HDRS – Hamilton Depression Rating Scale i EQ-5D) były statystycznie istotnie korzystne dla grupy pacjentów poddanych hemikraniektomii. Jak piszą autorzy pracy, wynikało to ze znacznej różnicy w śmiertelności między grupami. Analiza wyników, z której wykluczono zmarłych, nie wykazała statystycznie istotnych różnic między osobami leczonymi operacyjnie a leczonymi zachowawczo (Jüttler *et al.*, 2014).

W 2007 roku opublikowano zbiorczą analizę wyników badań DECIMAL, DESTINY i HAMLET. Za główny wskaźnik skuteczności leczenia przyjęto stan określany jako korzystny (mRS 0–4) oraz niekorzystny (mRS 5–6). Wykazano, że po roku istotnie mniej pacjentów leczonych chirurgicznie miało tak rozumiany niekorzystny wynik terapii. Istotnie mniejsza była też liczba chorych poddanych hemikraniektomii – w porównaniu z grupą zachowawczą – których stan funkcjonalny oceniono na  $>3$  w mRS. Zarazem jednak stwierdzono, iż ryzyko przeżycia w stanie zależności od otoczenia (mRS 4) wzrasta u osób operowanych ponad dziesięciokrotnie (Vahedi *et al.*, 2007a).

W badaniu HeADDFIRST po 6 miesiącach 30% chorych leczonych zachowawczo i 29% leczonych operacyjnie było niezależnych od otoczenia (mRS 1–3); 20% pacjentów leczonych zachowawczo było zależnych od otoczenia (mRS 4), a 10% prezentowało bardzo ciężką niepełnosprawność (mRS 5). W grupie operowanej 36% pacjentów wymagało opieki, lecz ich stan funkcjonalny pozwalał na czasowe pozostawienie bez nadzoru (mRS 4) (Frank *et al.*, 2014).

Wyniki cytowanej wyżej metaanalizy (Alexander *et al.*, 2016) wskazują, że po 6 miesiącach stan oceniany jako mRS 2+3 prezentowało 9% osób leczonych zachowawczo oraz 20% leczonych operacyjnie, mRS 4 – odpowiednio 14% i 36%, a mRS 5 – 12% i 18%. Po roku proporcje te wyglądały następująco: mRS 2+3 – 14% w grupie zachowawczej i 27% w grupie operowanej, mRS 4 – odpowiednio 10% i 32%, mRS 5 – 7% i 11%.

## PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Do danych z przedstawionych prób klinicznych należy podchodzić ostrożnie, gdyż dotyczą one bardzo niewielkich grup pacjentów. Wyniki badań DECIMAL, DESTINY i HAMLET jednoznacznie wskazują, że hemikraniektomia dekompresyjna w leczeniu złośliwego obrzęku mózgu związanego z udarem niedokrwiennym jest procedurą ratującą życie. Udowodniono jednak, iż zabieg okazuje się skuteczny tylko wtedy, gdy wykona się go do 48 godzin od wystąpienia objawów udaru, podczas gdy obrzęk zazwyczaj rozwija się w 2.–5. dobie od zachorowania. Autorzy badań powołują się na konstelację objawów radiologicznych i klinicznych mogących sugerować wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku złośliwego. Wysoka śmiertelność w grupach kontrolnych (leczonych zachowawczo) wskazuje, że założenia te mogą być słuszne, ale ich przyjęcie w praktyce klinicznej nakazywałoby często wykonywanie inwazyjnego zabiegu operacyjnego u chorego, u którego obrzęk jeszcze nie wystąpił i nie ma pewności, czy kiedykolwiek wystąpi. Budzi to zrozumiałe wątpliwości etyczne (Hofmeijer *et al.*, 2009; Jüttler *et al.*, 2007; Vahedi *et al.*, 2007a, 2007b).

Autorzy badania HeADDFIRST przyjęli bardziej rygorystyczne zasady kwalifikowania pacjentów do hemikraniektomii, a zarazem opracowali dokładny protokół leczenia zachowawczego. Ich zdaniem skrupulatne przestrzeganie zasad terapii może się przyczynić do poprawy wyników leczenia zachowawczego. Wyniki badania (mniejsza niż w badaniach europejskich śmiertelność wśród chorych nieoperowanych) wspierają tezę badaczy. Jednocześnie roczna śmiertelność chorych, którzy byli operowani, okazała się w tym badaniu wyższa niż w badaniach europejskich. Może to wynikać z faktu, że leczenie zabiegowe stosowano u osób w cięższym stanie i po upływie dłuższego czasu (poza badaniem HAMLET) od wystąpienia udaru. W HeADDFIRST leczono ponadto również starszych chorych (Frank *et al.*, 2014).

W próbach europejskich początkowo definiowano zadowalający efekt leczenia jako wynik w skali mRS  $\leq 3$  punkty. Później zaś, w celu osiągnięcia istotności statystycznej, zdychotomizowano wyniki do dwóch grup: 0–4 i 5–6. Trudno jednak zgodzić się z twierdzeniem, że u chorego zależnego od otoczenia w zakresie podstawowych czynności dnia codziennego osiągnięto korzystny wynik terapii. Zgodnie z wynikami badań europejskich leczenie chirurgiczne zmniejszało ryzyko zgonu z powodu złośliwego obrzęku mózgu kosztem ciężkiej niepełnosprawności (Hofmeijer *et al.*, 2009; Jüttler *et al.*, 2007; Vahedi *et al.*, 2007; Vahedi *et al.*, 2007). Badanie amerykańskie natomiast nie wykazało przewagi leczenia chirurgicznego nad standaryzowaną terapią zachowawczą – zarówno jeśli chodzi o śmiertelność, jak i o stan funkcjonalny (Frank *et al.*, 2014). Odsetek pacjentów samodzielnych (mRS  $\leq 3$ ) po leczeniu operacyjnym był jednak w badaniu HeADDFIRST (Frank *et al.*, 2014) niższy niż w badaniach DECIMAL (Vahedi *et al.*, 2007b) i DESTINY (Jüttler *et al.*, 2007) i porównywalny

do tego z badania HAMLET (Hofmeijer *et al.*, 2009). Czas od zachorowania do operacji był istotnie krótszy w badaniach DECIMAL (Vahedi *et al.*, 2007b) i DESTINY (Jüttler *et al.*, 2007), poza tym chorzy leczeni chirurgicznie w badaniu HeADDFIRST (Frank *et al.*, 2014) musieli mieć bardziej ewidentne radiologiczne objawy narastania obrzęku mózgu, by ulec randomizacji.

W badaniu DESTINY II wykazano, że śmiertelność pacjentów po 60. roku życia – zarówno tych poddanych hemikraniektomii, jak i tych leczonych zachowawczo – jest wyższa. Zabieg zwiększa szansę na przeżycie, ale stan funkcjonalny pacjentów najczęściej pozostaje zły lub bardzo zły. Wyniki leczenia zabiegowego są w tej grupie wiekowej gorsze niż wśród osób młodszych. Nakazuje to szczególną ostrożność przy kwalifikacji do hemikraniektomii (Jüttler *et al.*, 2014).

Wyniki metaanalizy opublikowanej w 2016 roku potwierdzają, że hemikraniektomia pozwala na uratowanie życia chorych kosztem ich ciężkiej czy bardzo ciężkiej niepełnosprawności. Wzrost odsetka pacjentów, którzy przeżywają z lekką albo umiarkowaną niepełnosprawnością, jest niewielki i niepewny (Alexander *et al.*, 2016).

Wyniki zaprezentowanych badań klinicznych i metaanaliz stały się podstawą do opracowania polskich i międzynarodowych rekomendacji dotyczących hemikraniektomii dekompresyjnej w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu (tab. 1–3). Wytyczne te pozostają w zgodzie z wnioskami płynącymi z omawianych powyżej badań. Polskie rekomendacje są jednak bardziej restrykcyjne, jeśli chodzi o wiek chorego oraz czas od wystąpienia objawów udaru do przeprowadzenia hemikraniektomii.

- Zaleca się kraniektomię dekompresyjną jako potencjalną terapię poprawiającą przeżycie po dużym udarze półkulowym, niezależnie od wieku pacjenta (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów).
- W przypadku pacjentów po 60. roku życia zaleca się wzięcie pod uwagę woli chorego i jego rodziny, ponieważ w tej grupie wiekowej kraniektomia dekompresyjna może zmniejszyć śmiertelność, ale z większym prawdopodobieństwem ciężkiej niepełnosprawności (silna rekomendacja, średnia jakość dowodów).
- Obecnie brak wystarczających danych, by nie zalecać hemikraniektomii u chorych z dużym udarem obejmującym półkulę dominującą (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).
- W celu osiągnięcia najlepszego wyniku leczenia zaleca się przeprowadzenie kraniektomii w czasie 24–48 godzin i przed wystąpieniem objawów wgłobienia mózgu (silna rekomendacja, średnia jakość dowodów).
- Zaleca się, by średnica płata kostnego usuniętego podczas hemikraniektomii wynosiła minimum 12 cm. Większe rozmiary płata kostnego (14–16 cm) wydają się związane z lepszym wynikiem leczenia (silna rekomendacja, średnia jakość dowodów).

Tab. 1. Rekomendacje German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine (Torbey *et al.*, 2015)

- U chorych przed 60. rokiem życia z jednostronnym udarem z zakresu tętnicy środkowej mózgu, których stan neurologiczny pogarsza się w ciągu 48 godzin od zachorowania pomimo terapii zachowawczej, kraniektomia dekompresyjna jest efektywna. Efekt późniejszej dekompresji nie jest znany, ale powinna ona być poważnie rozważana (klasa dowodów 1, poziom dowodów B).
- Chociaż optymalny moment wykonania kraniektomii jest niezny, rozsądnie jest kierować się pogorszeniem stanu świadomości związanym z obrzękiem mózgu jako kryterium wyboru (klasa dowodów IIa, poziom dowodów A).
- Skuteczność hemikraniektomii dekompresyjnej u chorych po 60. roku życia i optymalny czas wykonania operacji są niepewne (klasa dowodów IIb, poziom dowodów C).

Tab. 2. Rekomendacje American Stroke Association (Wijdicks *et al.*, 2014)

Do hemikraniektomii odbarczającej kwalifikują się chorzy spełniający kryteria:

- wiek 18–60 lat
- kliniczne objawy udaru niedokrwiennego z obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, z liczbą punktów w NIHSS >15
- chory podsypiający lub w śpiączce
- radiologicznie obszar niedokrwienny obejmuje co najmniej 50% obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu w TK lub objętość ogniska przekracza 145 ml w badaniu DWI – *diffusion-weighted (MR) imaging*.

Hemikraniektomia powinna zostać wykonana do 48 godzin od wystąpienia objawów udaru mózgu i w każdym przypadku należy przeprowadzić durotomię. Hemikraniektomii nie wykonuje się u pacjentów z:

- obustronnie szerokimi, areaktywnymi źrenicami
- przeciwstronnym niedokrwieniem mózgu
- wtórnym ukrwotoczeniem udaru ze znacznym efektem masy
- ciężkimi schorzeniami współistniejącymi.

Tab. 3. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (Wiszniewska *et al.*, 2012)

## WNIOSKI

1. Hemikraniektomia zmniejsza śmiertelność chorych do 60. roku życia ze złośliwym obrzękiem mózgu, jeśli zostanie wykonana w ciągu 48 godzin od wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. W przypadku starszych pacjentów korzyści z hemikraniektomii są wątpliwe.
2. U osób, które przeżyją, hemikraniektomia nie poprawia stanu funkcjonalnego w porównaniu z leczeniem zachowawczym – chociaż może zmniejszać odsetek chorych z bardzo ciężkim inwalidztwem (mRS 5).
3. Decyzja o przeprowadzeniu hemikraniektomii powinna być podejmowana indywidualnie, po przedstawieniu pacjentowi i jego rodzinie rokowania co do przeżycia i stanu funkcjonalnego.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R et al.: Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e014390.
- Back L, Nagaraja V, Kapur A et al.: Role of decompressive hemicraniectomy in extensive middle cerebral artery strokes: a meta-analysis of randomised trials. *Intern Med J* 2015; 45: 711–717.
- Frank JI, Schumm LP, Wroblewski K et al.; HeADDFIRST Trialists: Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from infarction-related swelling trial: randomized pilot clinical trial. *Stroke* 2014; 45: 781–787.

- Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A et al.; HAMLET investigators: Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 326–333.
- Huttner HB, Schwab S: Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol* 2009; 8: 949–958.
- Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P et al.; DESTINY Study Group: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 2518–2525.
- Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J et al.; DESTINY II Investigators: Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 1091–1100.
- Torbey MT, Bösel J, Rhoney DH et al.: Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction: a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. *Neurocrit Care* 2015; 22: 146–164.
- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E et al.; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007a; 6: 215–222.
- Vahedi K, Vicaut E, Mateo J et al.: Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007b; 38: 2506–2517.
- Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS et al.; American Heart Association Stroke Council: Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1222–1238.
- Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A: Postępowanie w udarze mózgu. Skróc Wytucznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Pol Przegl Neurol* 2012; 8: 161–175.