

Postępowanie w ostrej fazie udaru krwotocznego mózgu

Ogólne zasady postępowania

Krwotok śródmózgowy (*intracerebral haemorrhage* – ICH) odpowiada za ok. 10–17% wszystkich udarów [1,2]. Śmiertelność w ciągu pierwszych 30 dni jest bardzo wysoka – wynosi 35–52%, z czego połowa zgonów następuje w ciągu pierwszych 2 dni [1–3]. Rokowanie odległe w większości przypadków jest niepomyślne – jedynie 10% chorych odzyskuje samodzielność po miesiącu, 20% chorych w ciągu 6 miesięcy, a śmiertelność roczna waha się w granicach 42–65% [2,4].

Najważniejszymi czynnikami ryzyka wczesnej śmiertelności są większa objętość krwiaka, większy stopień zaburzeń świadomości (mierzony wg Skali Śpiączkowej Glasgow; *Glasgow Coma Scale* – GCS) podczas przyjęcia do szpitala oraz obecność wodogłowia. Korowe położenie ICH, niewielki deficyt neurologiczny oraz niski poziom fibrynogenu wiążą się z korzystniejszym przebiegiem klinicznym w przypadku średnich i dużych krwotoków [5–7].

Ponad 50% udarów krwotocznych jest związanych z nadciśnieniem tętniczym. Korzystny wpływ terapii hipotensyjnej w profilaktyce ICH potwierdzono w badaniu PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) – w czasie 4 lat obserwacji względne ryzyko ICH u chorych leczonych perindoprilem i indapamidem zostało obniżone o 50% w porównaniu z grupą placebo [8,9]. Mózgowa angiopatia amyloidowa jest częstą przyczyną ICH zlokalizowanego w płatach potylicznym i ciemieniowym, zwłaszcza u starszych osób (>70. roku życia), i odpowiada za ok. 30% udarów krwotocznych [10]. Do innych ważnych przyczyn należą: tętniaki naczyń mózgowych, zniekształcenia tętniczo-żylnie, przyczyny jatrogenne (leczenie trombolityczne, doustne leki antykoagulacyjne, leki przeciwplatekcyjne, zwłaszcza połączenie kłopidogrelu z aspiryną, sympatykomimetyki), używanie kokainy i amfetaminy oraz innych sympatykomimetyków, koagulopatie, marskość wątroby, nowotwory, zapalenie naczyń, zakrzepica żylna mózgu, a także nadciśnienie indukowane ciążą. Do czynników ryzyka ICH zalicza się: starszy wiek, przynależność etniczną (częstsze u osób rasy żółtej, czarnej oraz pochodzenia latynoskiego), palenie papierosów, nadużywanie alkoholu i małe stężenie cholesterolu [11].

Najpoważniejsze powikłania ICH to ponowne krwawienie, krwotok wewnątrzkomorowy oraz obrzęk mózgu. Nawrotowe krwawienie występuje zwykle w czasie pierwszych kilku godzin od początku udaru, jego częstość w 1. dobie sięga 38% [12], niemniej może wystąpić także później – nawet do 7. doby [13]. Powiększaniu się objętości ogniska krwotocznego towarzyszy z reguły znamienne pogorszenie stanu neurologicznego i wyższe ryzyko zgonu [14]. W kilku retrospektywnych badaniach stwierdzono związek między wysokim ciśnieniem tętniczym (>160 mm Hg przy przyjęciu do szpitala) i narastaniem objętości ICH, jednak zależności tej nie potwierdzono jeszcze w badaniach prospektywnych [13,15–17].

Krwotok do komór mózgu obserwuje się u ok. 36–50% chorych z ICH [18,19]. Obecność krwi w układzie komorowym zwiększa ryzyko zgonu po 30 dniach; istnieją również doniesienia o związku wysokiej temperatury ciała (>37,5°C), utrzymującej się ponad 24 godz., z częstszym pojawianiem się krwi w układzie komorowym [20].

Obrzęk mózgu występuje w ostrej i podostrej fazie ICH i może narastać aż do 14. doby [21].

Obraz kliniczny udaru krwotocznego zależy od wielkości, lokalizacji oraz szybkości powiększania się ogniska krwotocznego. Około 40% pierwotnych ICH umiejscowionych jest w jądrach podstawy, 30% we wzgórzu, 20% w płatach mózgowych, a 10% w móżdżku lub w pniu mózgu [16,22–24].

Typowe objawy neurologiczne to, podobnie jak w przypadku udaru niedokrwienno, nagły deficyt ogniskowy występujący w trakcie aktywności, który narasta w ciągu minut lub godzin, z towarzyszącym bólem głowy, nudnościami, wymiotami, ilościowymi zaburzeniami świadomości i podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

Schemat postępowania w okresie przedszpitalnym oraz we wczesnym okresie hospitalizacji jest taki sam jak w przypadku udaru niedokrwienno (patrz rozdział o leczeniu w ostrej fazie udaru niedokrwienno).

Ze względu na bardzo podobny, a często identyczny przebieg choroby podjęto liczne próby ustalenia, czy istnieją swoiste objawy kliniczne różniące udar krwo-

toczny z niedokrwiennym. Jak dotychczas wszystkie zakończyły się niepowodzeniem [25–27]. Z tego powodu rozpoznanie udaru krwotocznego i niedokrwiennego mózgu ustala się zawsze na podstawie badania CT głowy lub MRI w sekwencji GRE, które powinno być bezwzględnie wykonane przy przyjęciu do szpitala. Badanie neuroobrazujące pozwala również na zróżnicowanie z innymi przyczynami nagle pojawiających się objawów ogniskowych, tj. guzem mózgu – zwłaszcza przerzutowym, napadem migreny skojarzonej, porażeniem ponapadowym czy krwakiem przymózgowym. Młodszy chory z i bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie, u których lokalizacja ogniska nie wskazuje na angiopatię amyloidową jako kluczową przyczynę, wymagają dalszej diagnostyki, w tym angio-MR, angio-CT i/lub DSA. Nie ma potrzeby pogłębiania diagnostyki obrazowej u pacjentów z krwotokiem płatowym, u których badanie MRI w opcji T2 uwidacznia mnogie korowe i stare podkorowe krwotoki, sugerujące mózgową angiopatię amyloidową [28]. Pacjenci z ICH, u których podejrzewa się obecność malformacji naczyniowej, wymagają pilnej diagnostyki naczyniowej, takiej jak angio-CT czy alternatywnie angio-MR [29,30]. Tętniaki o średnicy > 3 mm i większe zniekształcenia tętniczo-żylnie mogą być wykryte za pomocą obu tych technik [29–31]. Badanie MRI jest optymalną techniką pozwalającą wykryć malformacje naczyniowe o niskim przepływie (naczyniak jamisty – *cavernoma*), krwotoki do guza i inne patologie naczyniowe. Obydwie techniki są też metodami z wyboru w wykrywaniu zakrzepicy zatok żylnych mózgowia, która również może być przyczyną ICH.

Badanie DSA jest najbardziej czułą techniką w stosunku do malformacji naczyniowych wysokoprzepływowych i tętniaków. Krwotok śródmózgowy o większych rozmiarach może tak zmienić hemodynamikę w obrębie malformacji, że czyni ją niewidoczną w badaniu

angio-CT i angio-MR. W tych przypadkach może być wskazane wykonanie selektywnej DSA w trybie odroczone. Z reguły jednak wykonuje się ją jednocześnie z planowanym zabiegiem endowaskularnej embolizacji krwawiącego tętniaka lub naczyniaka. Inne wskazania do angiografii to nieprawidłowe zwapnienia oraz krwaki zlokalizowany w miejscach nietypowych dla krwotoku związanego z nadciśnieniem tętniczym lub angiopatią amyloidową, np. w bruździe Sylwiusza. Angiografia może być również wskazana u pacjentów z niepewną przyczyną krwawienia, jak w przypadku izolowanego krwotoku dokomorowego [32]. Czas wykonania DSA zależy od tego, jak pilne jest badanie, stanu pacjenta i uzależnienia podjęcia odpowiednich decyzji terapeutycznych od wyniku badania.

Zakrzepica zatok żylnych oraz żył korowych mózgowia może być przyczyną ICH w obrębie zawału żylnego. W tych przypadkach najbardziej czułą techniką diagnostyczną jest MRI w połączeniu z wenografią angio-MR; w wątpliwych przypadkach można również wykonać DSA [33].

Rutynowe badania laboratoryjne wykonywane w diagnostyce ICH są podobne jak w przypadku udaru niedokrwiennego. U osób młodych i w średnim wieku dodatkowo zaleca się wykonanie badań toksykologicznych w celu wykluczenia obecności kokainy, a u kobiet w wieku rozrodczym testu ciążowego, gdyż u pacjentek z ICH ciąża powinna być rozwiązana poprzez cięcie cesarskie.

Pacjent powinien być leczony na oddziale/poddziale udarowym, a w szczególnych przypadkach na oddziale intensywnej terapii lub neurochirurgii, kiedy wymaga leczenia operacyjnego, o czym będzie mowa w dalszej części rozdziału. Leczenie na oddziale/poddziale udarowym z zastosowaniem intensywnej terapii pozwala obniżyć śmiertelność wczesną (30-dniową) do 28–38% [34].

ZALECENIA

1.	Każdy chory z podejrzeniem udaru krwotocznego mózgu powinien być jak najszybciej przewieziony do szpitala, a potwierdzenie rozpoznania jest wskazaniem do hospitalizacji na oddziale/pododdziale udarowym albo – jeśli wymaga tego stan kliniczny – na oddziale intensywnej opieki medycznej lub na oddziale neurochirurgicznym.	A
2.	Badanie CT głowy to podstawowe i najważniejsze badanie neuroobrazujące w rozpoznawaniu ostrych udarów krwotocznych mózgu (ICH i krwotoków podpajęczynówkowych; <i>subarachnoid haemorrhage</i> – SAH). Czułość badania MRI jest niemal identyczna, jakkolwiek badanie CT jest łatwiejsze do wykonania i umożliwia dalsze monitorowanie pacjenta.	A
3.	U większości chorych z typowym krwotokiem nadciśnieniowym nie są konieczne kontrolne badania neuroobrazujące; u chorych z ICH o etiologii niezwiązanej z nadciśnieniem zaleca się kontrolne badanie CT lub MRI po ok. 4 tyg.	B
4.	W przypadku podejrzenia krwawienia z tętniaka lub malformacji tętniczo-żylnych należy wykonać badanie angio-MR, angio-CT lub DSA.	U
5.	W przypadku podejrzenia krwawienia z naczyniaka jamistego należy wykonać badanie MRI.	U

Leczenie ostrej fazy udaru krwotocznego

Postępowanie terapeutyczne w ostrej fazie udaru krwotocznego – analogicznie jak w przypadku udaru niedokrwienego – należy rozpocząć jak najszybciej i prowadzić równolegle z procesem diagnostycznym. Do podstawowych strategii terapii w leczeniu udaru krwotocznego należy zaliczyć:

- leczenie farmakologiczne ogólne,
- profilaktykę oraz leczenie powikłań neurologicznych (wtórne krwawienia, obrzęk mózgu z uciskiem sąsiadujących struktur mózgowych i drgawki) i ogólnoustrojowych (m.in. zachyłkowe zapalenie płuc i inne

zakażenia, odleżyny, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna),

- leczenie zabiegowe,
- wczesną rehabilitację,
- wczesną wtórną profilaktykę udaru.

Ze względu na duże ryzyko powiększenia ogniska krwotocznego, powtórnego krwawienia oraz narastania obrzęku mózgu wszyscy chorzy w pierwszych dniach udaru powinni być poddani ciągłej wnikliwej obserwacji (4–6 razy na dobę) i dokumentacji podstawowych czynności życiowych, podobnie jak w przypadku udaru niedokrwienego.

Postępowanie ogólne

Leczenie ogólne udaru krwotocznego zasadniczo nie różni się od leczenia w udarze niedokrwinnym. Główne odmienności dotyczą kontroli ciśnienia tętniczego.

Kontrola ciśnienia tętniczego

Optymalna wartość ciśnienia tętniczego u pacjenta z ICH powinna być uzależniona od takich indywidualnych czynników, jak: wcześniej stwierdzone nadciśnienie tętnicze (leczone lub nie), wartość ciśnienia wewnątrz-

czaszkowego, wiek chorego, przypuszczalna przyczyna krwawienia oraz czas od wystąpienia krwawienia. Pierwotnym założeniem teoretycznym uzasadniającym obniżanie ciśnienia tętniczego jest dążenie do ograniczenia wzrostu objętości ogniska krwotocznego. Odnosi się to zwłaszcza do krwotoków z pękniętego tętniaka lub niekształcenia tętniczo-żylnego, w których ryzyko nawrotowego krwawienia jest duże. W pierwotnym krwawieniu, w którym nie stwierdza się widocznej malformacji naczyniowej, ryzyko nawrotowego krwawienia w przypadku

łagodnego wzrostu ciśnienia tętniczego może być mniejsze. Przed planowanym włączeniem leczenia hipotensyjnego należy jednocześnie uwzględnić ryzyko niedokrwienia tkanek otaczających ognisko krwotoczne.

Powiększenie objętości ogniska krwotocznego występuje częściej u chorych z podwyższonym ciśnieniem skurczowym, ale nie jest pewne, czy podwyższone ciśnienie jest czynnikiem sprawczym narastania objętości krwiaka, czy też jedynie objawem wtórnego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego [35]. W największym z przeprowadzonych dotychczas badań prospektywnych nie wykazano, aby wyjściowe wartości ciśnienia u chorych z krwotokiem śródmózgowym wiązały się z narastaniem objętości ogniska krwotocznego [16,17,36]. Wiadomo natomiast, że zbyt gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru wiązało się ze wzrostem śmiertelności [37].

Obecnie nie do końca wiadomo, czy agresywna kontrola ciśnienia tętniczego w pierwszych godzinach ICH może obniżyć ryzyko ponownego krwawienia bez zmniejszenia perfuzji w tkankach otaczających ognisko krwotoczne.

Ze względu na niedostateczną liczbę danych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego we wczesnej fazie krwotoku obowiązujące obecnie amerykańskie i europejskie zalecenia opierają się głównie na doświadczeniu i opiniach ekspertów [38,39]. U osób z wywiadem choroby nadciśnieniowej lub objawami przewlekłego nadciśnienia tętniczego ciśnienie tętnicze należy obniżyć, jeżeli przynajmniej w dwóch pomiarach dokonanych w odstępie 2 min lub dłuższym wartość skurczowa przekracza 180 mm Hg i/lub rozkurczowa przekracza 105 mm Hg. Należy dążyć do optymalnych wartości 170/100 mm Hg lub średniego ciśnienia 125 mm Hg. U osób bez choroby nadciśnieniowej w wywiadzie należy obniżyć ciśnienie tętnicze, jeżeli wartość skurczowa jest wyższa niż 160 mm Hg i/lub rozkurczowa jest wyższa niż 95 mm Hg. Jeżeli nad-

Tab. 1. Leczenie nadciśnienia tętniczego w ostrym udarze krwotocznym mózgu

U chorych ze stwierdzonym wcześniej nadciśnieniem tętniczym lub potwierdzonymi zmianami narządowymi (np. zmiany w EKG, przerost lewej komory i angiopatia nadciśnieniowa siatkówki):
<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze należy leczyć, kiedy wartości SBP > 180 mm Hg i/lub DBP > 105 mm Hg, • w przypadku podjęcia leczenia wartości docelowe ciśnienia tętniczego powinny być < 170/100 mm Hg lub < 125 mm Hg dla średniego ciśnienia tętniczego (MAP).
U chorych bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie:
<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze należy leczyć, kiedy wartości SBP > 160 mm Hg i/lub DBP > 95 mm Hg, • w przypadku podjęcia leczenia wartości docelowe ciśnienia tętniczego powinny być < 150/90 mm Hg lub < 110 mm Hg dla MAP.
Redukcja ciśnienia tętniczego powinna być stopniowa i nie może być większa niż 20% wyjściowej wartości MAP.
U chorych z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym ciśnienie tętnicze należy obniżyć tak, aby ciśnienie perfuzji mózgowej (CPP) było > 70 mm Hg. Właściwą kontrolę CPP zapewnia metoda inwazyjnego monitorowania ICP.

ciśnienie jest leczone, należy dążyć do optymalnych wartości 150/90 mm Hg lub średniego 110 mm Hg. Należy unikać obniżenia średniego ciśnienia tętniczego o więcej niż 20% [40]. U pacjentów poddanych ciągłej kontroli ciśnienia tętniczego powyższe wartości graniczne oraz optymalne ciśnienia tętniczego powinny być utrzymane na poziomie wyższym, zapewniającym dostateczne ciśnienie perfuzyjne mózgu (różnica między średnim ciśnieniem tętniczym a ciśnieniem wewnątrzczaszkowym > 70 mm Hg). Szczegółowy schemat postępowania przedstawiono w tab. 1.

Bezwzględnie należy obniżyć ciśnienie tętnicze u chorych ze współistniejącą niewydolnością krążenia, rozwarstwieniem aorty, ostrym zespołem wieńcowym i ostrą niewydolnością nerek, analogicznie jak w przypadku udaru niedokrwienego.

Do obniżenia ciśnienia tętniczego zaleca się leki podawane dożylnie, które wymieniono w tab. 2. Powinno

Tab. 2. Leki dożylnie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem krwotocznym

Lek	Druga podania	Dawkowanie
labetalol*	<i>i.v.</i>	20–80 mg w bolusie co 10 min do dawki maks. 300 mg lub 0,5–2 mg/min we wlewie ciągłym
esmolol*	<i>i.v.</i>	250–500 µg/kg m.c./min w bolusie, następnie 50–100 µg/kg m.c./min we wlewie ciągłym
urapidyl	<i>i.v.</i>	12,5–25 mg w bolusie lub 5–40 mg/godz. we wlewie ciągłym
nitroprusydek sodu	<i>i.v.</i>	0,2–10 µg/kg m.c./min we wlewie ciągłym
nikardypina*	<i>i.v.</i>	5–15 mg/godz. we wlewie ciągłym
enalapryl	<i>i.v.</i>	1,25–5 mg co 6 godz.
dihydralazyna*	<i>i.v.</i>	10–25 mg w bolusie
fenoldopam*	<i>i.v.</i>	0,1–0,3 µg/kg m.c./min we wlewie ciągłym
furosemid	<i>i.v.</i>	20–40 mg w bolusie

*leki hipotensyjne dostępne w Polsce na specjalne zapotrzebowanie

się unikać doustnego podawania nifedypiny i drastycznego obniżania ciśnienia tętniczego. Zaleca się również kaptopryl, który może być podawany doustnie lub podjęzykowo.

Monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Wzmózone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, obrzęk mózgu i efekt masy związane są z gorszym rokowaniem, czyli częstszą niesprawnością i wyższą śmiertelnością. Nie wiadomo dokładnie, jak często u chorych z udarem krwotocznym występuje wzmózone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, gdyż rzadko jest ono rutynowo monitorowane. U wielu chorych z krwotokiem o małej objętości – podobnie jak u wielu chorych z udarem niedokrwiennym mózgu – prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia wewnątrzczaszkowego jest małe. W takich przypadkach nie ma potrzeby monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Niektórzy pacjenci z zaburzeniami świadomości i podejrzeniem podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego mogą wymagać jego inwazyjnego pomiaru, co może pozwolić na odpowiednio wczesne leczenie. Brakuje jednak dowodów na to, że monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego ma większe znaczenie diagnostyczne i – co za tym idzie – terapeutyczne od obserwacji stanu klinicznego i badań radiologicznych.

Ciągle monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego należy rozważyć u pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej, przygotowywanych do dalszych procedur terapeutycznych (np. interwencji neurochirurgicznej lub endowaskularnej).

Leczenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego powinno być rozpoczęte, jeżeli istnieje podejrzenie, że pogorszenie stanu klinicznego może być związane z efektem masy, potwierdzonym w badaniu neuroobrazującym.

Celem leczenia wysokiego ciśnienia wewnątrzczaszkowego jest utrzymanie mózgowego ciśnienia perfuzji mózgowej > 70 mm Hg. Takie są zalecenia w leczeniu chorych z urazem czaszkowo-mózgowym i mogą nie mieć znaczenia w leczeniu chorych z udarem krwotocznym. W przypadku leczenia wzmózonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego u chorych z udarem krwotocznym nie ma w tej chwili twardych dowodów, a jedynie transpoluje się implikacje wypływające z badań przeprowadzonych u chorych po urazie czaszkowo-mózgowym. Z założenia utrzymanie ciśnienia perfuzji na odpowiednio wysokim poziomie ma doprowadzić do zminimalizowania odruchowego rozszerzenia naczyń oraz wtórnego niedokrwienia mózgu; niestety, nie eliminuje to całkowicie ryzyka, że nadciśnienie wewnątrzczaszkowe wystąpi. Terapeutyczne podno-

szanie ciśnienia tętniczego w celu utrzymania docelowych wartości ciśnienia perfuzji mózgowiej w większości przypadków wiąże się ponadto z wtórnym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego [41].

Do głównych metod farmakologicznego leczenia nadciśnienia wewnątrzczaszkowego należą kontrolowana hiperventylacja, osmoterapia oraz leczenie barbituranami. Kortykosteroidy w świetle obecnych badań nie są zalecane, gdyż nie udowodniono ich skuteczności [42,43].

U chorych z udarem krwotocznym zaleca się profilaktykę nadciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz unikanie sytuacji mogących to nadciśnienie wywołać. Do czynników, które mogą je spowodować lub nasilić, należą ból, wysoka temperatura ciała, stres, hiponatremia i nadciśnienie tętnicze. Obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego można uzyskać, unosząc głowę i tułów pod kątem do 30° , podając 20-procentowy mannitol, 10-procentowy glicerol, 6-procentową hydroksyetylowaną skrobię, hipertoniczny (7,5-procentowy) roztwór NaCl. Uniesienie głowy i tułowia ułatwia odpływ żylny z czaszki, obniżając w ten sposób ciśnienie śródczaszkowe. Głowa powinna pozostawać w ułożeniu pośrodkowym, trzeba unikać skrętów głowy do boku. Przed zastosowaniem tego sposobu terapii należy wykluczyć hipowolemię, gdyż w tej sytuacji uniesienie głowy i tułowia może wiązać się ze spadkiem ciśnienia tętniczego i ogólnym spadkiem mózgowego ciśnienia perfuzyjnego.

Mannitol jest najczęściej stosowaną substancją osmotycznie czynną, która podawana drogą dożylną może spowodować ucieczkę płynu z przestrzeni wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej zarówno z tkanek mózgowia objętych obrzękiem, jak i nim nieobjętych. Dodatkowo zwiększa on obciążenie wstępne dla serca (*pre-load*) i mózgowie ciśnienie perfuzyjne, co dzięki mechanizmom autoregulacji mózgowiej prowadzi do obniżenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Mannitol zmniejsza lepkość krwi, powodując odruchowy skurcz naczyń i zmniejszenie mózgowiej objętości krwi. Głównym problemem związanym ze stosowaniem mannitolu jest hipowolemia oraz indukcja stanu hiperosmotycznego. Za docelowy próg osmolalności przyjmuje się wartości w przedziale 300–320 mOsm/kg, mimo braku danych na temat swoistych progów skuteczności. Pomiar luki osmolalnej koreluje lepiej ze stężeniem mannitolu we krwi niż osmolalność osocza i lepiej odzwierciedla potencjalne ryzyko wystąpienia niewydolności nerek [44]. Prawidłowa wartość luki osmolalnej (< 10 mmol/l) wskazuje na dostateczny klirens mannitolu [45].

Hipertoniczny, tj. 7,5-procentowy, roztwór NaCl powoduje obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego

w bliżej nieznanym mechanizmie, nawet w przypadkach oporności na mannitol i hiperwentylację [46,47].

Hiperwentylacja to jedna z najbardziej skutecznych metod szybkiego obniżania ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Poprzez obniżenie prężności CO₂ we krwi tętniczej dochodzi do alkalizacji przestrzeni pozakomórkowej i – co się z tym wiąże – skurczu naczyń mózgowych [48]. Niekorzystnym zjawiskiem jest jednak równoczesne obniżenie mózgowego przepływu krwi, co może doprowadzić do wtórnego uszkodzenia niedokrwiennego mózgu. Ponadto, z uwagi na szybkie zmiany adaptacyjne tkanek mózgowia, efekt ten jest krótkotrwały i zanika po kilku godzinach stosowania. Krótkoterminowa hiperwentylacja może więc być zastosowana w trybie przerywanym, przy nagłym wzroście ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wartość docelowa pCO₂ we krwi tętniczej w hiperwentylacji wynosi 30–35 mm Hg. Niższe wartości nie są zalecane [49]. Brak efektu obniżenia wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego za pomocą hiperwentylacji jest złym czynnikiem rokowniczym w krwotoku śródmózgowym.

W przypadku braku skuteczności osmoterapii oraz hiperwentylacji można rozważyć włączenie barbituranów w dawce powodującej wygaśnięcie wyładowań w badaniu EEG [38,50]. Podane w wysokich dawkach barbiturany zmniejszają metabolizm mózgu, co poprzez obniżenie przepływu mózgowego krwi prowadzi do redukcji ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Krótko działające barbiturany szybko i znacznie, lecz krótkotrwanie obniżają ciśnienie wewnątrzczaszkowe, dlatego pozwalają jedynie na opanowanie gwałtownego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Możliwość wystąpienia hipotensji podczas ich stosowania powoduje, że konieczne staje się monitorowanie parametrów hemodynamicznych. Ze względu na ograniczone doświadczenia w stosowaniu wysokich dawek barbituranów u pacjentów z ICH potrzebne są dalsze badania kliniczne.

Napady padaczkowe

Częstość występowania napadów padaczkowych w ICH jest wyższa niż w udarze niedokrwiennym [51]. U znacznej części pacjentów z ICH będących w stanie osłupienia lub śpiączki (28%) stwierdza się ponadto napady niedrgawkowe lub stan padaczkowy [52,53].

Postępowanie w przypadku wystąpienia napadów padaczkowych jest analogiczne jak w przypadku udaru niedokrwiennego. Wczesnego leczenia profilaktycznego nie zaleca się u wszystkich pacjentów. W jednym badaniu przeprowadzonym z udziałem niewielkiej liczby chorych

wykazano, że większa częstość występowania wczesnych napadów padaczkowych była związana z płatową lokalizacją krwiaka i neurologicznymi powikłaniami udaru – przede wszystkim z powtórным krwawieniem śródmózgowym [54]. Stwierdzono, że leczenie profilaktyczne u chorych z płatowym krwotokiem śródmózgowym znacznie wpływa na redukcję częstości występowania napadów padaczkowych u tych pacjentów. Natomiast w przypadku wystąpienia napadu leczenie powinno być rozpoczęte i kontynuowane przez 30 dni. Potem dawkę należy zmniejszyć i – jeżeli to możliwe – odstawić lek. Jeżeli napad padaczkowy wystąpi ponownie, leczenie przeciwpadaczkowe powinno się włączyć na stałe.

Zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna

Problem profilaktyki i leczenia zakrzepicy żył głębokich (*deep vein thrombosis* – DVT) oraz zatorowości płucnej (*pulmonary embolism* – PE) jest szczególnie istotny w przypadku chorych z ICH, ponieważ zastosowanie u nich antykoagulantów lub leków przeciwplatekcyjnych – rutynowo stosowanych w profilaktyce ww. chorób – może być potencjalnie szkodliwe. Poza leczeniem farmakologicznym dostępne są również metody mechaniczne – pończochy o stopniowanym ucisku i przerywany ucisk pneumatyczny.

W jednym niewielkim badaniu z randomizacją wykazano, że podawanie podskórnie heparyny niefrakcjonowanej w małej dawce (5000 IU 3 razy dziennie) u chorych z ICH od 2. dnia udaru powoduje znamiennej redukcję ryzyka PE w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymują ją od 4. lub od 10. doby udaru. Nie zaobserwowano, aby wcześniejsze jej podawanie wiązało się z wyższym ryzykiem powtórного krwawienia śródmózgowego [55]. W badaniu porównującym skuteczność pończoch przeciwzakrzepowych zastosowanych samych i w kombinacji z przerywanym uciskiem pneumatycznym stwierdzono, że w tej drugiej grupie ryzyko względne bezobjawowej DVT jest ponad trzykrotnie mniejsze niż po zastosowaniu samych pończoch [56].

Osobnym tematem pozostaje leczenie zakrzepicy DVT i PE, kiedy już wystąpią. Uważa się, że terapeutyczna antykoagulacja zwiększa ryzyko powtórного ICH ponaddwukrotnie [57]. Nie ma jednak przekonujących dowodów na jej skuteczność lub szkodliwość u chorych z udarem krwotocznym. Filtry zakładane do żyły głównej dolnej powodują redukcję ryzyka wystąpienia PE u pacjentów z proksymalną DVT w ciągu pierwszych tygodni, w dłuższej obserwacji stwierdza się jednak większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatoro-

wych [58,59]. U pacjentów z udarem nie przeprowadzono badań kontrolowanych z zastosowaniem filtrów.

Inne postępowanie ogólne, profilaktyka i leczenie powikłań

Postępowanie jest analogiczne jak w przypadku udaru niedokrwiennego. U chorych z deficytem neurolo-

gicznym należy wdrożyć wczesną rehabilitację wg tych samych zasad jak u chorych z udarem niedokrwiennym. Wczesne uruchamianie chorego może być wskazane tylko w przypadku, kiedy nie stwierdza się podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Ze względu na brak badań w tym zakresie zaleca się stosowanie w większości takich samych wytycznych jak w przypadku udaru niedokrwiennego.

ZALECENIA

1.	Natychmiastowe obniżanie ciśnienia tętniczego jest wskazane u chorych z ICH i współistniejącą niewydolnością krążenia, rozwarstwieniem aorty, ostrym zespołem wieńcowym i ostrą niewydolnością nerek.	U
2.	Rutynowe obniżanie ciśnienia tętniczego u wszystkich chorych z ICH nie jest zalecane. Leczenie hipotensyjne zaleca się, jeśli ciśnienie tętnicze przekroczy granice przedstawione w tab. 2.	U
3.	Ciągłe monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego metodą inwazyjną jest wskazane u pacjentów wymagających sztucznej wentylacji.	U
4.	Farmakologiczne leczenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego powinno być rozpoczęte, jeżeli pogorszenie stanu klinicznego może wynikać z obrzęku mózgu lub narastającego efektu masy (widoczne w badaniu CT lub MRI).	U
5.	Wczesna rehabilitacja wskazana jest u wszystkich pacjentów z deficytem neurologicznym, podobnie jak w udarze niedokrwiennym. Wczesne uruchamianie może być wprowadzone jedynie u chorych bez cech podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.	U
6.	W profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z niedowładem kończyn zalecane są (od początku udaru) pończochy uciskowe oraz przerywany ucisk pneumatyczny; u chorych z hemiplegią i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych po 3–4 dniach ICH można rozpocząć podawanie małych dawek heparyny podskórnie, pod warunkiem stabilnego stanu neurologicznego i ustania cech krwawienia.	B

Leczenie swoiste

Leczenie farmakologiczne (terapia hemostatyczna)

W dotychczas zakończonych kontrolowanych badaniach klinicznych z lekami hemostatycznymi (kwas aminokapronowy, rekombinowany czynnik VIIa) nie wykazano skuteczności tego typu terapii [60–66]. Stosowanie tych leków jest uzasadnione jedynie w ramach badań klinicznych.

Leczenie operacyjne

Ponieważ udar krwotoczny stanowi heterogenną grupę patologii mózgowych, potencjalne leczenie chi-

rurgiczne należy rozpatrywać oddzielnie dla krwotoków nad- i podnamiotowych oraz dla krwotoków związanych z obecnością tętniaków lub innych malformacji naczyńowych.

Nadnamiotowy krwotok wewnątrzmożgowy niezwiązany z malformacją naczyniową

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją u chorych z nadnamiotowym ICH niezwiązanym z tętniakiem nie wykazały przewagi interwencji chirurgicznej nad leczeniem zachowawczym [22,67–78]. Największe z nich (STICH – *International Surgical Trial*

in *Intracerebral Haemorrhage*), przeprowadzone z udziałem 1033 chorych, u których ewakuację krwiaka o średnicy >2 cm wykonano w czasie 96 godz. od początku objawów (z tego u połowy po 20 godz.), nie wykazało przewagi leczenia chirurgicznego nad zachowawczym [22]. W analizie *post-hoc* stwierdzono jednak korzystny efekt interwencji chirurgicznej w dwóch podgrupach pacjentów – u chorych z niewielkimi zaburzeniami świadomości (GCS 9–12) i chorych z krwakiem położonym powierzchownie (≤ 1 cm od powierzchni mózgu). U chorych z cięższymi zaburzeniami świadomości (5–8 pkt GCS) rokowanie było niemal równie niepomyślne niezależnie od leczenia, chociaż wyniki leczenia chirurgicznego były nieznacznie gorsze niż leczenia zachowawczego. U chorych z krwakiem położonym głęboko nie wykazano korzyści płynącej z operacji z kraniotomią. W tych przypadkach można rozważyć stereotaktyczną aspirację krwiaka, zwłaszcza przy obecności efektu masy. Konieczne są dalsze badania kliniczne [74].

Krwotok w obrębie mózdzku niezwiązany z malformacją naczyńową

Krwotok w obrębie mózdzku powoduje uszkodzenia dwójakiego rodzaju – związane z uciskiem pnia mózgu z odpowiadającymi objawami klinicznymi oraz z wodogłowiem związanym z uciskiem na komory III i IV mózgu z zatrzymaniem drogi odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego. W przypadku wystąpienia zaburzeń neurologicznych lub radiologicznych objawów wskazujących na uciśnięcie podnamiotowych przestrzeni płynowych lub kiedy średnica ogniska krwotocznego jest większa niż 3 cm, należy rozważyć ewakuację krwiaka i zastosowanie drenażu komorowego [79,80].

Krwotok do układu komorowego

W udarze krwotocznym krwotok do układu komorowego (*intraventricular haemorrhage* – IVH) wiąże się z gorszym rokowaniem [81]. W przypadku krwotoku tego typu często występuje wodogłowie, jednak zastosowanie drenażu komorowego bywa nierzadko utrudnione wskutek obecności skrzeplin. Istnieją pojedyncze doniesienia o skutecznym zastosowaniu trombolizy wewnątrzkomorowej przez podanie urokinazy lub rt-PA drogą zewnętrznego drenażu komorowego [82,83]. Postępowanie takie nie jest w tej chwili zalecane jako rutynowe i konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Leczenie wodogłowia

Wodogłowie może wystąpić w każdym przypadku krwotoku śródmózgowego. O ile krwawienie do układu komorowego lub krwotok śródmiażdżowy są częściej związane z wystąpieniem wodogłowia niekomunikującego niż komunikującego, to wodogłowie w przebiegu krwotoku do mózdzku jest zawsze typu niekomunikującego. Metoda leczenia zależy od typu wodogłowia. W obu przypadkach można zastosować drenaż komorowy, przy czym wodogłowie komunikujące może być też leczone przez dostęp lędźwiowy – znacznie mniej inwazyjny, obarczony mniejszym ryzykiem wystąpienia napadów padaczkowych lub powtórnego krwotoku śródmózgowego. Nakłucie lędźwiowe jest bezwzględnie przeciwwskazane w przypadku wodogłowia niekomunikującego i niepewnej etiologii.

Jak wspomniano wcześniej, w przypadku zewnętrznego drenażu komorowego zachęcające wyniki uzyskuje się po zastosowaniu trombolizy wewnątrzkomorowej, metoda ta jest jednak nadal w fazie badań klinicznych [83].

W przypadkach łagodnych, kiedy nie występują zaburzenia świadomości, można rozważyć leczenie zachowawcze.

Krwotok śródmózgowy ze zniekształcenia tętniczo-żylnego

Szacuje się, że około połowa pacjentów ze zniekształceniem tętniczo-żylnym (*arteriovenous malformation* – AVM) doznaje krwotoku wewnątrzkomorowego. Ryzyko ponownego krwawienia w 1. roku po pierwotnym incydencie wynosi 18% [84]. Ryzyko wczesnego ponownego krwawienia w bardzo krótkim czasie po incydencie jest jednak stosunkowo małe, dlatego metody chirurgicznego lub wewnątrznaczyńowego zaopatrzenia AVM nie powinny być traktowane równie pilnie jak w przypadku pęknięcia tętniaka. O ile nie stwierdza się tętniaka na tętnicy zasilającej jako źródła krwawienia, o tyle najwłaściwszym podejściem w większości przypadków jest stabilizacja stanu pacjenta, minimalizacja ryzyka ewentualnych powikłań okołoperacyjnych i dopiero wówczas dalsze leczenie zniekształcenia po 4–12 tyg. od krwawienia. Potencjalne opcje postępowania to leczenie zachowawcze, a w przypadku leczenia przyczynowego stosowane są embolizacja, chirurgiczne usunięcie lub radioterapia stereotaktyczna AVM bądź ich kombinacje. Dotąd nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych z randomizacją. Uważa się, że optymalny czas chirurgicznego usunięcia AVM to 2–3 miesiące po wystąpieniu udaru.

Nie ma optymalnego sposobu postępowania w przypadku niepękniętego AVM. Obecnie prowadzone są badania kliniczne w tym zakresie [85].

Krwotok śródmózgowy z tętniaka

Pęknięcie tętniaka naczynia mózgowego jest przede wszystkim przyczyną krwotoku podpajęczynówkowego, zdarza się jednak, że w przypadku pęknięcia ściany tętniaka przylegającej do tkanek mózgowia dochodzi do wynaczynienia krwi nie do przestrzeni podpajęczynówkowej, lecz do mózgu. W takich sytuacjach diagnostyka opiera się na badaniu angio-CT, angio-MR lub angiografii subtrakcyjnej. Przez wiele lat leczeniem z wyboru w pękniętych naczyniakach było neurochirurgiczne zaopatrywanie tętniaka przez jego zaklipsowanie. Obecnie w świetle badania ISAT (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*) wydaje się, że bardziej skutecznym leczeniem jest wewnątrznaczyniowa embolizacja związana z redukcją ryzyka bezwzględnego o 6,9%, gdy chodzi o śmiertelność i niesprawność po roku [86]. Ze względu na trudny dostęp chirurgiczny leczenie wewnątrznaczyniowe stanowi optymalną opcję leczenia pękniętych tętniaków w rejonie unaczynienia kręgowo-podstawnego. Nadal jednak uważa się – ze względu na różny dostęp do obu metod w poszczególnych ośrodkach – że obie metody mogą być stosowane w leczeniu pękniętych tętniaków [87].

Krwotok śródmózgowy spowodowany naczyniakiem jamistym

Szacowane ryzyko krwawienia z naczyniaka jamistego wynosi 0,7% rocznie [88–90]. Ryzyko to wzrasta do 4,5% rocznie u chorych po przeżytym krwawieniu. Kolejny krwotok nie zagraża zwykle życiu, gdyż naczyniak jamisty jest wadą naczyniową o niskim przepływie [91]. Z tego powodu również cyfrowa angiografia kontrastowa może ujawnić malformację tego typu u mniej niż 10% pacjentów. Największą czułość diagnostyczną ma badanie MRI w sekwencji T2 [88,89]. W ok. 30% przypadków naczyniaki jamiste są związane z rozwojową anomalią żylną. Zatem u wszystkich pacjentów, u których stwierdzono naczyniak jamisty, należy wykonać badanie MRI z podaniem kontrastu w celu wykluczenia towarzyszących anomali naczyniowych, co jest szczególnie ważne, jeżeli planuje się chirurgiczne usunięcie naczyniaka. Głównym wskazaniem do chirurgicznego leczenia naczyniaka jamistego jest zapobieganie krwotokom mózgowym.

Opcje terapeutyczne obejmują leczenie zachowawcze pacjenta z naczyniakiem w miejscu niedostępnym do leczenia chirurgicznego, wycięcie chirurgiczne zmiany objawowej i dostępnej chirurgicznie oraz zabieg radiochirurgiczny zmiany powodującej progresję objawów klinicznych położonej w miejscu niedostępnym do leczenia chirurgicznego [90].

ZALECENIA

1.	Nie ma wystarczających dowodów na skuteczność leków hemostatycznych (w tym także rekombinowanego czynnika VIIa) w leczeniu ostrych krwotoków śródmózgowych.	A
2.	Rutynowe leczenie operacyjne wszystkich krwiaków nadnamiotowych (kraniotomia w ciągu 96 godz. od początku ICH) nie jest zalecane.	A
3.	Leczenie operacyjne – ewakuacja nadnamiotowego krwiaka śródmózgowego – może być stosowane u chorych z niewielkimi zaburzeniami świadomości (GCS 9–12), u których zaburzenia świadomości narastają (do ≤ 8 pkt GCS), i u chorych z powierzchownie położonym krwiakiem (≤ 1 cm od powierzchni mózgu), bez zajęcia jąder podstawy.	C
4.	Pilne leczenie operacyjne zaleca się w przypadku pacjentów z krwiakami śródmózdkowymi o średnicy > 3 cm lub u których obserwuje się pogorszenie stanu neurologicznego, objawy ucisku na pień mózgu i/lub cechy wodogłowia.	B
5.	U chorych z krwotokiem i obecnością AVM, zaburzeniami świadomości oraz obecnością krwiaka o średnicy ≥ 3 cm należy rozważyć pilną ewakuację krwiaka łącznie – o ile to możliwe – z wycięciem AVM w trakcie tej samej operacji.	C
6.	W przypadku wodogłowia typu komunikującego można wykonać zewnętrzny drenaż z odpływem komorowym lub lędźwiowym.	U
7.	Drenaż lędźwiowy jest zdecydowanie przeciwwskazany we wszystkich typach wodogłowia niekomunikującego lub jeśli etiologia wodogłowia jest niepewna.	U
8.	W przypadku malformacji tętniczo-żylnych opcje leczenia to: leczenie zachowawcze, embolizacja, chirurgiczne usunięcie lub radioterapia stereotaktyczna; połączenie tych działań może dać najlepsze wyniki. Leczenie chirurgiczne powinno być przeprowadzone w ciągu 2–3 miesięcy od wystąpienia udaru.	U

Sytuacje szczególne w krwotoku śródmózgowym

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z terapią doustnymi lekami antykoagulacyjnymi

Roczne ryzyko krwotoku u pacjentów stosujących doustne leki antykoagulacyjne ze wskaźnikiem INR (*International Normalized Ratio*) o wartościach od 2 do 4,5 wynosi przeciętnie 0,3–0,6%, choć wg niektórych autorów sięga nawet 3,7% [91,92]. Jest ono znacznie wyższe niż w grupie osób niestosujących leków przeciwzakrzepowych, gdzie wynosi 0,1% [93–95]. Głównymi czynnikami ryzyka krwotoku śródmózgowego w trakcie leczenia antykoagulacyjnego są: starszy wiek, nadciśnienie tętnicze, intensywność leczenia antykoagulacyjnego, a także współwystępowanie amyloidozy naczyń mózgowych i leukoarajozji [96–98]. Podniesienie INR o 0,5 zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (udar krwotoczny lub śmiertelne krwawienie) 1,4 razy [99].

Większość krwotoków wewnątrzmożgowych związanych z doustnym leczeniem antykoagulacyjnym występuje u chorych z INR w zakresie terapeutycznym [96].

Badania wskazują, że rokowanie u chorych z udarem krwotocznym leczonych doustnymi lekami antykoagulacyjnymi jest gorsze niż u chorych nieleczonych. Stosowanie warfaryny wiąże się ponadto z mniej korzystnym odległym rokowaniem pacjentów po krwotoku śródmózgowym [92].

U wszystkich chorych z udarem krwotocznym związanym z doustnymi lekami antykoagulacyjnymi zaleca się możliwie najszybszą normalizację wskaźnika INR. Można to osiągnąć poprzez podanie koncentratu czynników zespołu protrombiny, świeżo mrożonego osocza czy ostatnio również rFVIIa oraz witaminy K, choć nie ma kontrolowanych badań porównujących skuteczność tych metod. Zaleca się połączenie koncentratu czynników zespołu

protrombiny lub świeżo mrożonego osocza z witaminą K, ponieważ okres półtrwania warfaryny i acenokumarolu jest dużo dłuższy niż $T_{1/2}$ czynników zespołu protrombiny.

Zastosowanie świeżo mrożonego osocza wiąże się z podaniem względnie dużej objętości płynu (15–20 ml/kg m.c.), co nie tylko wydłuża czas terapii, lecz może również prowadzić do niewydolności krążenia lub ją nasilić [100]. W związku z tym ograniczeniem zaleca się stosowanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (II, VII i X) czy koncentratów zespołu czynnika IX (II, VII, IX i X). Preparaty te podawane są w mniejszej objętości i szybciej korygują upośledzone krzepnięcie, jednak w stosunku do świeżo mrożonego osocza zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [101].

Należy zaznaczyć, że INR może nie odzwierciedlać aktualnej funkcji wszystkich składowych układu krzepnięcia zależnych od witaminy K [102], dlatego też niekiedy – mimo normalizacji INR – zachodzi konieczność dodatkowego uzupełniania czynnika IX bądź czynnika VII.

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z heparynami

W przypadku udaru krwotocznego związanego z dożylnym podaniem heparyn leczenie polega na szybkiej normalizacji czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT) poprzez podanie siarczanu protaminy. Zaleca się jego podanie w dawce 1 mg na 100 IU heparyny, z modyfikacją uwzględniającą upływ czasu od ostatniej dawki heparyny. Jeśli podać heparyny zakończono przed 30–60 min, dawka protaminy wynosi 0,5–0,75 mg na 100 IU heparyny, jeśli przed 60–120 min – 0,375–0,5 mg na 100 IU heparyny, a jeśli przed >120 min – 0,25–0,375 mg na 100 IU heparyny. Siarczan protaminy podaje się w powolnym wlewie dożylnym (< 5 mg/min – ryzyko hipotonii), nieprzekraczającym całkowitej dawki 50 mg.

Podczas podejmowania decyzji o ponownym włączeniu leczenia antykoagulacyjnego u pacjentów po krwotoku śródmózgowym powinno uwzględnić się takie czynniki, jak pewność o całkowitym ustaniu krwawienia śródczaszkowego, oszacowanie obecnego ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego oraz określenie przypuszczalnej patofizjologii udaru krwotocznego, co wpływa na ryzyko ponownego krwawienia.

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z terapią lekami przeciwplatekcyjnymi

Krwotoki śródmózgowe związane z leczeniem przeciwplatekcyjnym w prewencji niedokrwiennych chorób ser-

cowo-naczyniowych występują stosunkowo rzadko [103] i nie niwelują korzyści osiągniętych z leczenia profilaktycznego. Obecnie nie ma danych w kwestii ponownego włączenia leków przeciwplatekcyjnych po ICH. Pacjenci z ICH oraz współistniejącą chorobą niedokrwienną (m.in. chorobą niedokrwienną serca, udarem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych) albo z wysokim ryzykiem incydentu niedokrwiennego (objawowe zwężenie tętnicy szyjnej, mikroangiopatia mózgową) mogą wymagać profilaktyki wtórnej za pomocą leków przeciwplatekcyjnych.

W dotychczas zakończonych badaniach nie odnotowano różnicy w częstości nawrotu udaru krwotocznego między pacjentami przyjmującymi leki przeciwplatekowe a pacjentami nieprzyjmującymi tych leków po pierwszym incydencie [104].

Do niedawna uważano, że choroba małych naczyń jest czynnikiem ryzyka zarówno udaru niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Podejrzewano, że podawanie aspiryny chorym z udarem niedokrwiennym oraz chorobą małych naczyń wiąże się z większym ryzykiem krwawienia [105]. Metaanaliza 9 kontrolowanych badań z randomizacją nie potwierdziła jednak tych podejrzeń [106].

Nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem zwiększającym ryzyko udaru krwotocznego. Stosowanie aspiryny przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie zwiększa jednak częstości krwotoku [107]. Podobnie stosowanie aspiryny przed trombolizą z użyciem rt-PA nie wpływa na wzrost ryzyka, o ile właściwie przestrzega się kryteriów kwalifikacji [108]. Nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka ponownych krwawień po zastosowaniu innych leków przeciwplatekcyjnych, jak dypirydamol z aspiryną i kłopidogrel [109,110]. Jedynie dodanie aspiryny do kłopidogrelu w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem incydentów niedokrwiennych wiąże się ze wzrostem częstości rozległych, zagrażających życiu ICH [111].

Obecnie nie ma przekonujących danych, aby stosowanie aspiryny lub innych leków przeciwplatekcyjnych w profilaktyce incydentów niedokrwiennych zwiększało ryzyko krwotoku śródmózgowego.

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z leczeniem trombolitycznym

Leczenie trombolityczne ostrego udaru niedokrwiennego mózgu jest obarczone ryzykiem objawowego krwotoku wewnątrzmożgowego, które wynosi 3–9% w przypadku podania rt-PA i 10,9% przy podaniu dotętnicznym prourokinazy [112–116]. Krwawienie śródmózgowe występuje ponadto u 0,5–0,6% pacjentów leczonych

trombolitycznie z powodu innej niż udar ostrej niedrożności tętniczej lub żyłnej. Ryzyko to jest większe w grupie starszych chorych [117,118].

Krwotok śródmózgowy związany z trombolizą wiąże się z gorszym rokowaniem, zwłaszcza gdy jest rozległy lub występuje jednocześnie w różnych miejscach, co wiąże się z wysoką (60%) śmiertelnością 90-dniową [114,119]. Obecnie nie ma obiektywnych danych, jak postępować w przypadku ICH po leczeniu tromboli-

tycznym, zaleca się więc empiryczne metody zmierzające do szybkiego przywrócenia hemostazy poprzez wlew koncentratu płytek (6–8 jednostek) oraz krioprecypitatu zawierającego czynnik VIII [120]. Zalecenia poświęcone leczeniu operacyjnemu krwotoku śródmózgowego związanego z trombolizą są takie same jak zalecenia ogólne, jednak wszelkie postępowanie chirurgiczne może być wdrożone dopiero po podaniu płytek i krioprecypitatu w ilości zapewniającej hemostazę.

ZALECENIA

1.	U chorych z krwotokiem śródmózgowym związanym ze stosowaniem doustnych leków antykoagulacyjnych, u których INR > 1,4, leki te powinny być odstawię, a wskaźnik INR doprowadzony do normy za pomocą koncentratu czynników kompleksu protrombiny (PCC) lub świeżo mrożonego osocza (FFP); dodatkowo zaleca się podawanie witaminy K dożylnie.	U
2.	U chorych z udarem krwotocznym związanym ze stosowaniem heparyny należy odstawić heparynę oraz podać siarczan protaminy w dawce zależnej od czasu, jaki upłynął od zakończenia podawania heparyny.	B
3.	Po ponownej ocenie wskazań do leczenia antykoagulacyjnego doustne leki antykoagulacyjne mogą być zastosowane ponownie po 10–14 dniach, w zależności od przewidywanego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz przypuszczalnego ryzyka ponownego udaru krwotocznego.	U
4.	Leczenie pacjentów z ICH będącym powikłaniem leczenia trombolitycznego w przypadku zagrożenia ich życia wymaga przetoczenia 6–8 jednostek masy płytkowej oraz świeżo mrożonego osocza; zasady leczenia neurochirurgicznego są podobne do innych postaci ICH.	B

Piśmiennictwo

- Broderick J.P., Brott T., Tomsick T. i wsp. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78: 188-191.
- Counsell C., Boonyakarnkul S., Dennis M. i wsp. Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project, 2: prognosis. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 26-34.
- Anderson C.S., Chakera T.M., Stewart-Wynne E.G. i wsp. Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 936-940.
- Flaherty M.L., Haverbusch M., Sekar P. i wsp. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1182-1186.
- Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E. i wsp. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987-993.
- Diringer M.N., Edwards D.F., Zazulia A.R. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1352-1357.
- Castellanos M., Leira R., Tejada J. i wsp. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 691-695.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
- Chapman N., Huxley R., Anderson C. i wsp. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS Trial. *Stroke* 2004; 35: 116-121.
- Rosand J., Hylek E.M., O'Donnell H.C. i wsp. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55: 947-951.
- Segal A.Z., Chiu R.I., Eggleston-Sexton P.M. i wsp. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 185-193.
- Brott T., Broderick J., Kothari R. i wsp. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1-5.
- Flibotte J.J., Hagan N., O'Donnell J. i wsp. Warfarin, hematoma expansion and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059-1064.
- Silva Y., Leira R., Tejada J. i wsp. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 86-91.

15. Kazui S., Naritomi H., Yamamoto H. i wsp. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke* 1996; 27: 1783-1787.
16. Fujii Y., Takeuchi S., Sasaki O. i wsp. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1160-1166.
17. Brott T., Broderick J., Kothari R. i wsp. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1-5.
18. Tuhim S., Horowitz D.R., Sacher M. i wsp. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27: 617-621.
19. Steiner T., Diringer M., Schneider D. i wsp. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery* 2006; 59: 767-773.
20. Schwarz S., Hafner K., Aschoff A. i wsp. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 354-361.
21. Zazulia A.R., Diringer M.N., Derdeyn S.P. i wsp. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 1167-1173.
22. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. i wsp. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet* 2005; 9457: 387-397.
23. Mayer S., Brun N., Broderick J. i wsp. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-785.
24. McCormick W.F., Rosenfield D.B. Massive brain hemorrhage: a review of 144 cases and an examination of their causes. *Stroke* 1973; 4: 946-954.
25. Allen C.M. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. *Q J Med* 1983; 52: 515-523.
26. Pongvarin N., Viriyavejakul A., Komontri C. Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *Brit Med J* 1991; 302: 1565-1567.
27. Weir C.J., Murray G.D., Adams F.G. i wsp. Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet* 1994; 344: 999-1002.
28. van Straaten E.C., Scheltens P., Barkhof F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 9-12.
29. Uysal E., Yanbuloglu B., Erturk M. i wsp. Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 77-82.
30. Kouskouras C., Charitanti A., Giavroglou C. i wsp. Intracranial aneurysms: evaluation using CTA and MRA. Correlation with DSA and intraoperative findings. *Neuroradiology* 2004; 46: 842-850.
31. Dammert S., Krings T., Moller-Hartmann W. i wsp. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology* 2004; 36: 427-434.
32. Zhu X.L., Chan M.S., Poon W.S. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 1997; 28: 1406-1409.
33. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352: 1791-1798.
34. Diringer M.N., Edwards D.F. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2001; 29: 635-640.
35. Ohwaki K., Yano E., Nagashima H. i wsp. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004; 35: 1364-1367.
36. Jauch E.C., Lindsay C.J., Adeoye O. i wsp. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 2061-2065.
37. Qureshi A.I., Bliwise D.L., Bliwise N.G. i wsp. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 1999; 27: 480-485.
38. Broderick J.P., Connolly S., Feldmann E. i wsp. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007 Update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38: 2001-2023.
39. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 294-316.
40. Morgenstern L.B. Medical therapy of intracerebral and intraventricular hemorrhage. W: Mohr J.P., Choi D.C., Grotta J.C. i wsp. [red.]. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Wyd. 4. *Churchill Livingstone*, Philadelphia 2004, ss. 1079-1087.
41. Oertel M., Kelly D.F., Lee J.H. i wsp. Is CPP therapy beneficial for all patients with high ICP? *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 67-68.
42. Qureshi A.I., Tuhim S., Broderick J.P. i wsp. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450-1460.
43. Pongvarin N., Bhoopat W., Viriyavejakul A. i wsp. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987; 316: 1229-1233.
44. Garcia-Morales E.J., Cariappa R., Parvin C.A. i wsp. Osmole gap in neurologic-neurosurgical intensive care unit: its normal value, calculation and relationship with mannitol serum concentrations. *Crit Care Med* 2004; 32: 986-991.
45. Gondim Fde A., Aiyagari V., Shackelford A. i wsp. Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufficiency. *J Neurosurg* 2005; 103: 444-447.
46. Diringer M.N., Zazulia A.R. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care* 2004; 1: 219-233.
47. Qureshi A.I., Suarez J.I. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28: 3301-3313.

48. Kontos H.A., Raper A.J., Patterson J.L. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels. *Stroke* 1977; 8: 358-360.
49. Stocchetti N., Maas A.I., Chiergato A. i wsp. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005; 127: 1812-1827.
50. Keller E., Krayenbuhl N., Bjeljac M. i wsp. Cerebral vasospasm: results of a structured multimodal treatment. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 94: 65-73.
51. Vespa P.M., O'Phelan K., Shah M. i wsp. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60: 1441-1446.
52. Vespa P. Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction and intracerebral hemorrhage: "to detect and protect". *J Clin Neurophysiol* 2005; 22: 99-106.
53. Varelas P.N., Mirski M.A. Management of seizures in critically ill patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 489-496.
54. Passero S., Rocchi R., Rossi S. i wsp. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002; 43: 1175-1180.
55. Boeer A., Voth E., Henze T. i wsp. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 466-467.
56. Lacut K., Bressollette L., Le Gal G. i wsp. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865-869.
57. Eckman M.H., Rosand J., Knudsen K.A. i wsp. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003; 34: 1710-1716.
58. Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. i wsp. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
59. Kelly J., Hunt B.J., Lewis R.R. i wsp. Anticoagulation or inferior vena cava filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? *Stroke* 2003; 34: 2999-3005.
60. Priyawat P., Morgenstern L.B., Yawn D. i wsp. Treatment of acute intracerebral hemorrhage with epsilon-aminocaproic acid: a pilot study. *Neurocrit Care* 2004; 1: 47-51.
61. Kassell N.F., Haley E.C., Torner J.C. Antifibrinolytic therapy in the treatment of aneurysmal hemorrhage. *Clin Neurosurg* 1986; 33: 137-145.
62. Roos Y.B., Rinkel G.J., Vermeulen M. i wsp. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003; 1: CD001245.
63. You H., Al-Shahi R. Haemostatic drug therapies for acute primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006, 3: CD005951.
64. Hedner U. NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2000; 11: S107-S111.
65. Mayer S., Brun N., Broderick J. i wsp. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 74-79.
66. Mayer S.A., Brun N.C., Broderick J. i wsp. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage: US phase IIA trial. *Neurocrit Care* 2006; 4: 1-9.
67. Auer L.M., Deinsberger W., Niederkorn K. i wsp. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989; 70: 530-535.
68. McKissock W., Richardson A., Taylor J. Primary intracerebral haemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 1961; ii: 221-226.
69. Juvela S., Heiskanen O., Poranen A. i wsp. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: a prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 1989; 70: 755-758.
70. Batjer H.H., Reisch J.S., Allen B.C. i wsp. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Arch Neurol* 1990; 47: 1103-1106.
71. Chen X., Yang H., Czherig Z. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment of hypertensive intracranial haemorrhage. *Acta Acad Med Shanghai* 1992; 19: 237-240.
72. Morgenstern L.B., Frankowski R.F., Shedden P. i wsp. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology* 1998; 51: 1359-1363.
73. Zuccarello M., Brott T., Derex L. i wsp. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke* 1999; 30: 1833-1839.
74. Teernstra O.P., Evers S.M., Lodder J. i wsp. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 2003; 34: 968-974.
75. Hattori N., Katayama Y., Maya Y. i wsp. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg* 2004; 101: 417-420.
76. Hosseini H., Leguerinel C., Hariz M. i wsp. Stereotactic aspiration of deep intracerebral haematomas under computed tomographic control, a multicentric prospective randomized trial. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 57.
77. Cheng X.C., Wu J.S., Zhao X.P. i wsp. The randomized multicentric prospective controlled trial in the standard treatment of hypertensive intracerebral hematomas: the comparison of surgical therapeutic outcomes with conservative therapy. *Chin J Clin Neurosci* 2001; 9: 365-368.
78. Gregson B.A., Mendelow A.D. Surgical trial in lobar intracerebral hemorrhage (STICH II). Proceedings of the Scottish and Newcastle Neurosurgical Research Network, 2005: 7-10.
79. Dunne J.W., Chakera T., Kermode S. Cerebellar haemorrhage – diagnosis and treatment: a study of 75 consecutive cases. *Q J Med* 1987; 64: 739-754.
80. Salazar J., Vaquero J., Martinez P. i wsp. Clinical and CT scan assessment of benign versus fatal spontaneous cerebellar haematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1986; 79: 80-86.
81. Bhattathiri P., Manjunath Prasad K., Gregson B. i wsp. The effect of intraventricular haemorrhage (IVH) and hydrocephalus on outcome in spontaneous intracerebral haematoma – STICH data. W: Hoff J.T. i wsp. [red.]. XIII International Symposium on Brain Edema and Tissue Injury and Intracerebral Hemorrhage. *Springer*, Ann Arbor 2005.
82. Naff N.J., Carhuapoma J.R., Williams M.A. i wsp. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-day survival. *Stroke* 2000; 31: 841-847.

83. Naff N.J., Hanley D.F., Keyl P.M. i wsp. Intraventricular thrombolysis blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized double blind, controlled trial. *Neurosurgery* 2004; 54: 577-583.
84. Mast H., Young W.L., Koennecke H.C. i wsp. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 1997; 350: 1065-1068.
85. Choi J., Mohr J. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol* 2005; 4: 299-308.
86. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Study Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
87. van der Schaaf, Algra A., Wermer M. i wsp. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005, 4: CD003085.
88. Porter R.W., Detwiler P.W., Spetzler R.F. i wsp. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 50-58.
89. Kupersmith M.J., Kalish H., Epstein F. i wsp. Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2001; 48: 47-53.
90. Hasegawa T., McInerney J., Kondziolka D. i wsp. Longterm results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery* 2002; 50: 1190-1198.
91. Hart R.G., Tonarelli S.B., Pearce L.A. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36: 1588-1593.
92. Steiner T., Diringer M., Rosand J. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and open questions. *Stroke* 2006; 37: 256-662.
93. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 409-416.
94. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
95. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
96. Hart R.G., Boop B.S., Anderson D.C. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26: 1471-1477.
97. Rosand J., Hylek E.M., O'Donnell H.C. i wsp. Warfarin associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55: 947-951.
98. Smith E.E., Rosand J., Knudsen K.A. i wsp. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 193-197.
99. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: a randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-865.
100. Schulman S. Clinical practice: care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675-683.
101. Lankiewicz M.W., Hays J., Friedman K.D. i wsp. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 967-970.
102. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P. i wsp. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28.
103. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. i wsp. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
104. Viswanathan A., Rakich S.M., Engel C. i wsp. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 206-209.
105. Gorter J.W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999; 53: 1319-1327.
106. Ariesen M.J., Algra A., Koudstaal P.J. i wsp. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with arterial versus cardiac origin of cerebral ischemia on aspirin or placebo: analysis of individual patient data from 9 trials. *Stroke* 2004; 35: 710-714.
107. Thrift A.G., McNeil J.J., Forbes A. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne risk factor group. *Hypertension* 1998; 31: 1223-1229.
108. Schmulling S., Rudolf J., Strotmann-Tack T. i wsp. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 183-190.
109. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
110. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
111. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. i wsp. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337.
112. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. i wsp. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 34-39.
113. Albers G.W., Bates V.E., Clark W.M. i wsp. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283: 1145-1150.
114. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109-2118.
115. Grotta J.C., Burgin W.S., El-Mitwalli A. i wsp. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001; 58: 2009-2013.

116. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. i wsp. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
117. Gore J.M., Sloan M., Price T.R. i wsp. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study: Thrombolysis in Myocardial Infarction, phase II, pilot and clinical trial. *Circulation* 1991; 83: 448-459.
118. Sloan M.A., Price T.R., Petito C.K. i wsp. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology* 1995; 45: 649-658.
119. Kase C.S., Furlan A.J., Wechsler L.R. i wsp. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* 2001; 57: 1603-1610.
120. Adams H.P., Del Zoppo G., Alberts G. i wsp. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.