



# Udar krwotoczny mózgu jako powikłanie fibrynolitycznego leczenia zawału serca

Hemorrhagic stroke as a complication of fibrinolytic treatment in myocardial infarction

Bożena Zięba<sup>1</sup>, Dariusz Gąsecki<sup>2</sup>, Marcin Gruchała<sup>1</sup>, Andrzej Rynkiewicz<sup>1</sup>,  
Walenty M. Nyka<sup>2</sup>, Jerzy Bellwon<sup>1</sup>, Agnieszka Węgrzyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>2</sup>Klinika Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku

## Streszczenie

Udar zakrzepowo-zatorowy jest najczęstszą formą udaru u chorych nieleczonych fibrynolitycznie, natomiast u pacjentów poddanych terapii fibrynolitycznej najczęściej dochodzi do krwawienia śródczaszkowego. Większość udarów niedokrwiennych występuje ponad 48 godzin od zastosowania tej terapii. Udary krwotoczne powstają najczęściej w ciągu pierwszych 24 godzin. Wiadomo, że niektórzy chorzy są bardziej narażeni na krwawienie śródczaszkowe jako powikłanie leczenia fibrynolitycznego stosowanego w zawałe serca. Leczenie takie zmniejsza śmiertelność w zawałe serca z uniesieniem odcinka ST i nadal jest powszechnie stosowaną metodą terapeutyczną w wielu ośrodkach. Jednak — ze względu na ryzyko wystąpienia tak poważnego powikłania, jakim jest krwawienie śródczaszkowe, które wiąże się z ryzykiem ciężkiego inwalidztwa, a nawet zgonu — u chorych z zawałem serca i przebyłym udarem w wywiadzie oraz towarzyszącymi innymi czynnikami ryzyka krwawienia śródczaszkowego należy preferować pierwotną angioplastykę przed leczeniem fibrynolitycznym.

*Słowa kluczowe:* krwawienie śródczaszkowe, terapia fibrynolityczna, powikłania zawału serca

## Abstract

Thromboembolic stroke most often occurs in patients who do not receive fibrinolytic treatment. Intracranial hemorrhage is the most common form of stroke in patients receiving thrombolytic therapy. Majority of thromboembolic stroke occurs more than 48 hours after fibrinolytic therapy administration. Hemorrhagic stroke usually occurs in the first 24 hours after fibrinolytic therapy. It is well known that some groups of patients have high risk intracranial hemorrhage as a complication of thrombolytic treatment of myocardial infarction. Fibrinolytic therapy reduces risk of death in myocardial infarction with ST segment elevation and is commonly used in many hospitals. The risk of as serious complication as cerebral hemorrhage, which can cause impaired neurological functions or even death, is very high in patients with recent myocardial infarction and stroke in history, so in this situations primary percutaneous angioplasty should be preferred.

*Key words:* intracerebral hemorrhage, fibrinolytic treatment, myocardial infarction complications

## Wstęp

Incydenty mózgowo-naczyniowe należą do najpoważniejszych powikłań u pacjentów z ostrym zawałem serca. Najczęstszą formą udaru u chorych niepoddanych leczeniu fibrynolitycznemu jest udar zakrzepowo-zatorowy, występujący u 2,4% z nich [1], szczególnie u pacjentów z rozległym zawałem ściany przedniej. U chorych leczonych fibrynolitycznie najczęstszą formą udaru są krwawienia śródczaszkowe, pojawiające się z częstością 0,1–1,4% [2–5].

Adres do korespondencji:

Lek. med. Bożena Zięba  
ul. Łódzka 44A/3, 80–180 Gdańsk  
tel.: 0 604 406 191

e-mail: bozena.zieba@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 10 lipca 2005 r.  
Zaakceptowano do druku: 26 listopada 2005 r.

## Udar krwotoczny

Udar krwotoczny wiąże się z wystąpieniem krwawienia śródczaszkowego, najczęściej śródmiąższowego, z wytworzeniem ogniskowego krwiaka, który najczęściej jest zlokalizowany w jądrach podstawy mózgu (35–44%), rzadziej w półkulach mózgu (19–25%), wzgórzu (10–15%), mózdzku (5–10%), moście (5–9%) i wyjątkowo w rdzeniu przedłużonym [6].

**Do wystąpienia krwawienia śródczaszkowego predysponują:**

- **rasa czarna** (w porównaniu z białą) [7];
- **płeć żeńska** [8].

Ten związek może się okazać mniej istotny po uwzględnieniu współistnienia innych czynników — kobiety leczone fibrynolitycznie są starsze, częściej mają nadciśnienie tętnicze, palą tytoń, chorują na cukrzycę, później włącza się u nich tera-

pię fibrynolityczną [8]. Jednak istnieją dane wskazujące, że kobiety są obciążone wyższym ryzykiem wystąpienia krwawienia śródczaszkowego nawet po skorygowaniu względem innych czynników ryzyka, takich jak:

- **masa ciała  $\leq 65$  kg dla kobiet i  $\leq 80$  kg dla mężczyzn** — ujemnie koreluje z częstością krwawienia śródczaszkowego po leczeniu fibrynolitycznym [8];
- **udar w wywiadzie** — obecnie stanowi kryterium wyłączenia z leczenia fibrynolitycznego;
- **demencja, angiopatia amyloidowa, przemijający napad niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*), incydenty mózgowo-naczyniowe w wywiadzie;**
- **podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze [10], rozkurczowe ciśnienie tętnicze [9] oraz wysokie tętno [11];**
- **hiperglikemia;**
- **podeszły wiek [12];**
- **rodzaj leczenia fibrynolitycznego;** leczenie z użyciem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*) wiąże się z większym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego niż leczenie streptokinazą [13]. Istotne znaczenie ma też jednoczesne stosowanie heparyny. W badaniach ASSENT-1 i TIMI-10B większe dawki heparyny wiązały się z 1,83-procentowym, a niższe — z 0,74-procentowym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego [14];
- **zbyt intensywne leczenie antykoagulacyjne z użyciem warfaryny (INR  $\geq 4$ ) przed włączeniem terapii fibrynolitycznej** wiąże się z wyższym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego [12].

Czynnikami zwiększonego ryzyka zgonu po wystąpieniu krwawienia śródczaszkowego są: duża objętość krwiaka śródczaszkowego, lokalizacja w pniu mózgu, duży efekt masy z przesunięciem linii środkowej, stwierdzone w badaniach obrazowych liczne ogniska krwotoczne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), obecność krwiaka dokomorowego, współistnienie krwawienia mózgowego miąższowego i podtwardówkowego, wglóbiecie, wodogłowie, niższa punktacja w skali Glasgow oraz krótszy czas od wystąpienia krwawienia do włączenia leczenia fibrynolitycznego [15].

Stopień deficytu neurologicznego, a w związku z tym i rokowanie, zależy od **typu udaru**. Rokowanie u pacjentów z udarem pierwotnie krwotocznym jest zwykle gorsze niż u chorych z udarem niedokrwiennym. W populacji objętej badaniem *Global Use Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* (GUSTO-I) 60% chorych z udarem

krwotocznym zmarło, a 25% pozostało inwalidami. Wśród pacjentów z udarem niedokrwiennym 17% zmarło, a 40% pozostało z inwalidztwem [16]. U chorych, u których nastąpiła transformacja udaru niedokrwiennego w krwotoczny, rokowanie jest pośrednie i wynosi odpowiednio: 32% — zgon, a 38% — inwalidztwo. Nie mniej ważna w rokowaniu jest jednak **lokalizacja ogniska** i jego **rozległość**. Udar niedokrwienny mózgu zajmujący rozległy obszar OUN rokuje gorzej niż krwawienie śródczaszkowe obejmujące nieduży obszar. Rokowanie jest szczególnie złe w przypadku masywnych udarów zlokalizowanych w pniu mózgu, niezależnie od ich etiologii.

### Udar niedokrwienny

Oceniając częstość powikłań neurologicznych u pacjentów leczonych fibrynolitycznie, konieczne jest różnicowanie udaru niedokrwiennego i krwotocznego; udar niedokrwienny pojawia się zazwyczaj 3–14 dni od momentu wystąpienia zawału, chociaż co najmniej 1/3 udarów pojawia się w ciągu pierwszych 24 godzin od początku objawów. Ta forma udaru występuje głównie po rozległych zawałach serca z załamkiem Q w odprowadzeniach znad ściany przednioprzegrodowej lub przedniej, głównie u chorych, u których występuje akineza lub dyskineza segmentów przykoniuszkowych mięśnia sercowego. Jest to rezultat uszkodzenia endokardium w przebiegu zawału w połączeniu ze zwolnieniem przepływu krwi w regionach objętych akinezą [17]. Około 40–50% skrzeplin pojawia się w ciągu pierwszych 48 godzin zawału, pozostałe występują przed zakończeniem 10. doby hospitalizacji. Przekłatkowa dwuwymiarowa echokardiografia potwierdza lub wyklucza obecność skrzepliny w koniuszku, z czułością wynoszącą 92–95% i specyficznością 86–88% [18, 19]. Około 2–6% skrzeplin z lewej komory przemieści się i spowoduje zator naczyń mózgowych, prowadząc do udaru niedokrwiennego [20]. Skrzepliny w lewej komorze, które najczęściej są źródłem zatoru, nie są przyścienne, i — co istotniejsze — wykazują wynoszącą ruchomość w świetle jamy serca [21]. Włączenie leczenia przeciwkrzepliwego — heparyną podawaną dożylnie, a następnie warfaryną przez 3 miesiące — wydaje się, że skutecznie zapobiega powstawaniu zatorów obwodowych materiałem pochodzącym z lewej komory u chorych z zawałem serca i skrzepliną zidentyfikowaną w świetle komory przy użyciu echokardiografii przekłatkowej.

Chociaż zatory — materiałem pochodzącym ze światła lewej komory przemieszczającym się do

ośrodkowego układu nerwowego — odpowiadają za większość udarów niedokrwiennych, należy również rozważyć współistnienie innych czynników sprzyjających wystąpieniu zatorowości, takich jak migotanie i trzepotanie przedsionków oraz nadciśnienie tętnicze [1].

Ukrwotoczenie ogniska zawałowego mózgu jest częste i może być spowodowane rekanalizacją naczyń dozawałowego lub napływem krwi przez dobrze rozwinięte naczynia oboczne [22]. Udar mózgu, który wtórnie się ukrwotoczył, może być trudny do różnicowania z ogniskiem pierwotnie krwotocznym w obrazie tomografii komputerowej głowy (CT, *computed tomography*). Ten fakt należy zawsze brać pod uwagę, rozważając częstość krwawień śródczaszkowych po terapii fibrynolitycznej.

### Czas powstania udaru

Większość udarów niedokrwiennych (60,4%) występuje po 48 godzinach od czasu zastosowania terapii fibrynolitycznej (ryc. 1).

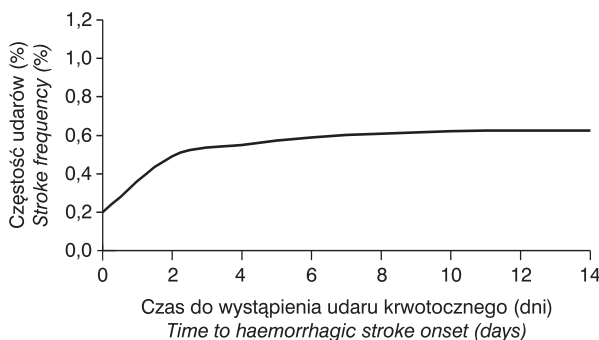
W ciągu 5 dni od rozpoczęcia terapii fibrynolitycznej dochodzi do 95% wszystkich pierwotnie krwotocznych udarów, w tym większość, bo 77,1%, następuje w ciągu pierwszych 24 godzin (ryc. 2).

Większość krwawień śródczaszkowych występuje wkrótce po zastosowaniu leków fibrynolitycznych. Choć czas wystąpienia udaru niedokrwiennego i krwotoczego po zastosowaniu takiej terapii są istotnie różne w ostrym zawale serca, nie można na tej podstawie różnicować etiologii uda-



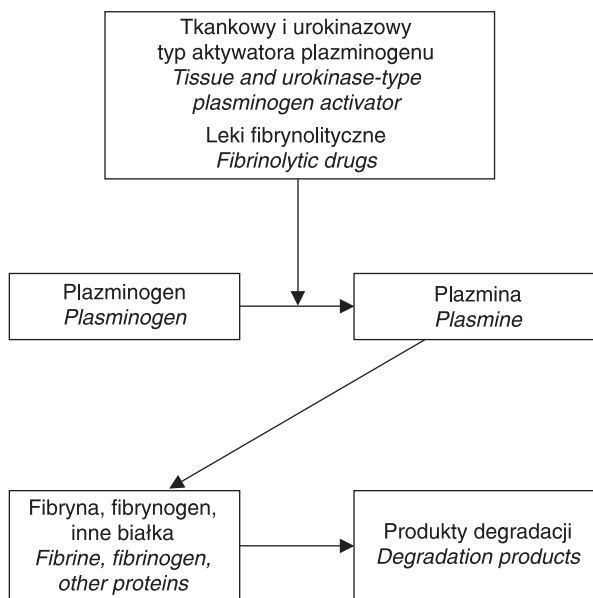
**Rycina 1.** Czas powstania udaru niedokrwiennego od momentu rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego (t-PA i heparyną); zaadaptowano według: Gore i wsp. Stroke after thrombolysis. Mortality and function in the GUSTO Trial. *Circulation* 1995; 92: 2811–2818

**Figure 1.** Time from fibrynolytic treatment beginning to ischaemic stroke onset; adapted from: Gore et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and function in the GUSTO Trial. *Circulation* 1995; 92: 2811–2818



**Rycina 2.** Czas powstania udaru krwotoczego od momentu rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego (streptokinazą); zaadaptowano według: Gore i wsp. Stroke after thrombolysis. Mortality and function in the GUSTO Trial. *Circulation* 1995; 92: 2811–2818

**Figure 2.** Time from fibrynolytic treatment beginning to hemorrhagic stroke onset; adapted from: Gore et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and function in the GUSTO Trial. *Circulation* 1995; 92: 2811–2818



**Rycina 3.** Układ fibrynolityczny

**Figure 3.** Fibrinolytic system

ru u danego pacjenta. Konieczne jest wówczas dokładne badanie neurologiczne oraz badanie obrazowe głowy — CT lub rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*).

### Rodzaje leków fibrynolitycznych

Wszystkie leki fibrynolityczne są aktywatorami plazminogenu, przekształcającymi nieaktywny plazminogen w aktywną plazminę (ryc. 3).

Na podstawie charakterystyki wiązania leków fibrynolitycznych z fibryną można je podzielić na:

- swoiste dla fibryny;
- nieswoiste dla fibryny.

Plazmina działa na fibrynę w zakrzepie i na fibrynogen krążący w surowicy. Swoistość dla fibryny wiąże się z aktywowaniem plazminogenu związanego z fibryną na powierzchni zakrzepu, co sprzyja większej częstości uzyskiwania drożności naczyń odpowiedzialnego za zawał. Wywoływana w ten sposób tromboliza ma charakter lokalny, ograniczony do miejsca występowania zakrzepów, nie prowadząc do wystąpienia uogólnionej fibrynolizy.

W surowicy plazmina jest inaktywowana przez antyplazminę (antyfibrynolizynę) — inhibitor proteazy serynowej produkowany w wątrobie. Podczas leczenia fibrynolitycznego z użyciem aktywatora plazminogenu dochodzi do szybkiej konwersji i powstania plazminy w ilościach przekraczających zdolności neutralizacji przez antyplazminę.

Konwersja plazminogenu do enzymu aktywnego — plazminy jest końcowym efektem działania wszystkich aktywatorów plazminogenu. Szczegółowy mechanizm, przez który ta konwersja się odbywa, jest odmienny dla poszczególnych leków fibrynolitycznych (tab. I).

### Mechanizmy prowadzące do wystąpienia krwawienia w trakcie leczenia fibrynolitycznego

Wiele czynników sprzyja powstaniu krwawienia śródczaszkowego, najczęstszej choroby naczyń mózgowych. Leki fibrynolityczne prowadzą do lizy

ochronnego czopu hemostatycznego i utraty integralności naczyńia mózgowego oraz, aktywując układ fibrynolizy, wywołują nadmierne zużycie czynników krzepnięcia.

Idealny lek fibrynolityczny powinien zapewnić lizę docelowego zakrzepu, podczas gdy równocześnie krążące białka osoczkowe byłyby chronione przed degradacją przez plazminę, która jest niespecyficzną proteazą osoczkową. Jednak podczas leczenia substancjami, które nie wykazują powinowactwa do fibryny, i w mniejszym zakresie standardowymi dawkami substancji swoistych dla fibryny ubywa także  $\alpha$ 2-antyplazminy — naturalnego inhibitora plazminy, który może wówczas spowodować proteolizę fibrynogenu, czynnika V, czynnika VIII, i innych białek, prowadząc do powstania „stanu litycznego”.

Alteplaza tworzy trzeciorzędową strukturę z plazminogenem i fibryną, co pozwala na generację plazminy na powierzchni fibryny. W badaniach *in vitro* dowiedziono, że tkankowy aktywator plazminogenu wykazuje powinowactwo do fibryny, co dawało nadzieję, że jego użycie *in vivo* zmniejszy liczbę krwawień przez mniej nasilony „stan lityczny”. Te oczekiwania nie zostały spełnione.

Jednak nasilenie „stanu litycznego” wzbudzonego przez te leki słabo koreluje, jeśli w ogóle, z wystąpieniem krwawień. Chociaż terapia streptokinazą prowadzi do bardziej nasilonej degradacji fibrynogenu niż terapia t-PA, nie odkryto istotnej różnicy między tymi lekami w zakresie występowania klinicznie istotnych krwawień [23].

Obecnie dostępne substancje wykazujące powinowactwo do fibryny nie odróżniają fibryny ze skrzepliny patologicznej i fibryny stanowiącej fi-

Tabela I. **Charakterystyka leków fibrynolitycznych zaaprobowanych przez Food and Drug Administration (FDA) do leczenia zawału serca**

Table I. **Fibrinolytic drugs characteristic approved for myocardial infarction by Food and Drug Administration**

<b>Właściwości</b> <b>Characteristics</b>	<b>Streptokinaza</b> <b>Streptokinase</b>	<b>t-PA alteplaza</b> <b>t-PA alteplase</b>	<b>rt-PA reteplaza</b> <b>rt-PA reteplase</b>	<b>TNK-t-PA tenekteplaza</b> <b>TNK-t-PA tenecteplase</b>
Swoistość względem fibryny <i>Fibrin specificity</i>	+	++++	+++	++++
Aktywacja plazminogenu <i>Plasminogen activation</i>	Pośrednia <i>Indirect</i>	Bezpośrednia <i>Direct</i>	Bezpośrednia <i>Direct</i>	Bezpośrednia <i>Direct</i>
Dawka <i>Dose</i>	1,5 mln/30–60 min <b>wlew</b>	do 100 mg/90 min <b>wlew</b>	2 × 10 j. co 30 min <b>bolus</b>	30–50 mg <b>bolus</b> zależnie od wagi
	<i>1.5 mln/30–60 min</i> <b>infusion</b>	<i>100 mg/90 min</i> <b>infusion</b>	<i>2 × 10 U</i> <b>bolus 30 min</b>	<i>30–50 mg</i> <b>bolus</b>
Udar krwotoczny <i>Hemorrhagic stroke</i>	+	++	++	++
Krwawienia inne niż śródczaszkowe <i>Bleeding — noncerebral</i>	+++	++	++	+
	+++	++	++	+

t-PA (*tissue-type plasminogen activator*) — tkankowy aktywator plazminogenu; rt-PA (*recombinant tissue-type plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; TNK-t-PA (*tenecteplase*) — wariant rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu



zjologiczną odpowiedź hemostatyczną w miejscu uszkodzenia naczyń [24].

### Badania laboratoryjne podczas terapii trombolitycznej

Badania laboratoryjne podczas terapii trombolitycznej mają kilka potencjalnych zastosowań. Na przykład można ich użyć do przewidywania, któremu pacjentowi zagraża najwyższe ryzyko krwawienia, aby kontrolować leczenie lub by ocenić stan układu krzepnięcia przed pomostowaniem aortalno-wieńcowym u chorych, których niedawno leczono fibrynolitycznie. Klinicysta musi być świadomy 4 potencjalnych ograniczeń zastosowania testów laboratoryjnych:

- wiele testów nie jest dostępnych w większości laboratoriów szpitalnych;
- parametry hemostazy szybko się zmieniają podczas terapii fibrynolitycznej i dane są już nieaktualne w chwili, gdy otrzymuje je klinicysta;
- może wystąpić aktywacja układu fibrynolitycznego *in vitro*, szczególnie przy dużych stężeniach t-PA, prowadząc do sztucznego zniżenia stężenia fibrynogenu,  $\alpha$ 2-antyplazminy, plazminogenu, czynników V i VIII [25];
- rezultaty mogą istotnie się różnić w zależności od użytej metody.

Chociaż badania laboratoryjne mają ograniczone znaczenie w ocenie ryzyka krwawienia, podwyższone stężenia produktów degradacji fibrynogenu [23] i niskie stężenie fibrynogenu [26] mają pewną wartość rokowniczą. Jednak czułość i specyficzność tych testów jest mała. U chorego, u którego wystąpiło masywne krwawienie, wskazana jest ocena stopnia koagulopatii. Ta informacja może pomóc w podjęciu decyzji o zastosowaniu leczenia, ale nie może opóźnić jego podjęcia u krwawiącego pacjenta. Istotne jest oznaczenie stężenia płytek, czasu protrombinowego (PT, *prothrombine time*) lub INR, czasu częściowej tromboloplastyny po aktywacji (PTT, *activated partial thromboplastin time*), stężenia fibrynogenu, produktów degradacji fibrynogenu, czasu krwawienia.

### Zasady postępowania u pacjenta po leczeniu fibrynolitycznym, u którego doszło do krwawienia śródczaszkowego

Pacjenta poddawanego terapii fibrynolitycznej powinno się oceniać pod kątem zmian stanu neurologicznego, co 15–30 minut, w trakcie trwania wlewu. Wystąpienie objawów neurologicznych podczas wlewu leku fibrynolitycznego lub po jego zakończeniu, a w szczególności przez pierwsze

24 godziny od rozpoczęcia leczenia, należy uznać za spowodowane przez krwawienie śródczaszkowe do czasu wykluczenia tego rozpoznania. Nawet niewielkie zmiany samopoczucia, które mogą być również wywołane niedotlenieniem, hipoglikemią lub stosowaniem lignokainy, powinno się rozważyć pod kątem możliwości istnienia krwawienia śródczaszkowego. Konieczna jest wówczas pilna konsultacja neurologiczna i/lub neurochirurgiczna. Objawy, na które należy zwracać uwagę, to: nagły wzrost ciśnienia tętniczego, nowy lub silny ból głowy, nudności, wymioty, senność, śpiączka, objawy ogniskowe.

Należy rozpocząć uzupełnianie czynników układu krzepnięcia i płytek, stosując krioprecypitat, świeżo mrożone osocze, protaminę i masę płytkową w zależności od sytuacji klinicznej. Konieczna jest optymalizacja ciśnienia tętniczego i glikemii. Chorego należy ułożyć z głową uniesioną pod kątem 30 stopni. Wlew z mannitolu stosuje się, by obniżyć ciśnienie śródczaszkowe w przypadku zagrożenia wgłobieniem. U wybranych pacjentów może być konieczna konsultacja neurochirurgiczna i natychmiastowa kraniotomia z ewakuacją krwiaka, szczególnie w przypadku gwałtownie postępującego pogorszenia funkcji neurologicznych i objawów wgłobienia.

### Schemat postępowania przy podejrzeniu krwawienia śródczaszkowego:

- choremu należy założyć duże wkłucie obwodowe, trzeba unikać wkłuć centralnych i wkłuć w miejscach trudno poddających się uciskowi;
- jeśli pacjent nadal otrzymuje leki fibrynolityczne, należy je odstawić;
- należy również przerwać podawanie innych środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatekcyjnych stosowanych równocześnie;
- należy oznaczyć czas protrombinowy lub INR, aPTT, ilość płytek, stężenie fibrynogenu;
- trzeba natychmiast wykonać CT głowy w celu różnicowania udaru niedokrwiennego i krwotocznego — w przypadku krwotoku konieczna jest konsultacja neurochirurgiczna;
- powinno się przygotować protaminę, krioprecypitat, świeżo mrożone osocze, masę płytkową (tab. II);
- należy podać protaminę w celu odwrócenia efektów działania heparyny — 1 mg protaminy neutralizuje działanie 100 j. heparyny niefrakcjonowanej, podanej w ciągu ostatnich 4 godzin;
- należy przetoczyć 10 jednostek krioprecypitatu, szczególnie jeśli stężenie fibrynogenu wynosi poniżej 1,0g — w ten sposób uzupełni się niedobory stężenia fibrynogenu i czynnika VIII;

Tabela II. **Substancje do przetoczeń przy krwawieniu po trombolizie**Table II. **Products for treatment of fibrinolysis hemorrhagic complications**

<b>Niedobór Depletion</b>	<b>Najlepszy sposób uzupełnienia Depletion treatment</b>
Hipofibrynogenemia <i>Hypofibrinogenemia</i>	Krioprecypitat <i>Cryoprecipitate</i>
Niedobór czynnika V <i>Factor V depletion</i>	Świeżo mrożone osocze; masa płytkowa <i>Fresh frozen plasma, platelets</i>
Niedobór czynnika VIII <i>Factor VIII depletion</i>	Krioprecypitat; świeżo mrożone osocze <i>Cryoprecipitate, fresh frozen plasma</i>
Dysfunkcja płytek <i>Platelets dysfunction</i>	Masa płytkowa <i>Platelets</i>

- trzeba przetoczyć 2 jednostki świeżo mrożonego osocza, jako źródła czynników V i VIII;
- jeśli czas krwawienia jest wydłużony, należy przetoczyć 6–8 jednostek masy płytkowej.

W rzadkich przypadkach może być konieczne zastosowanie leków antyfibrynolitycznych [27]. Jeżeli doszło do masywnego krwawienia śródczaszkowego i stan pacjenta jest ciężki, należy ustabilizować funkcje życiowe. Obniżenie ciśnienia śródczaszkowego można uzyskać, unosząc tułów pod kątem 30 stopni, stosując leki przeciwobrzękowe i doprowadzając do ujemnego bilansu wodnego. Kontrowersyjne opinie dotyczą prowadzenia kontrolowanej hiperwentylacji.

### **Przeciwwskazania do stosowania terapii fibrynolitycznej**

Wiadomo, że niektórzy pacjenci są bardziej narażeni na wystąpienie krwawienia śródczaszkowego jako powikłania fibrynolitycznego leczenia zawału serca. Określono względne i bezwzględne przeciwwskazania do takiej terapii z powodu niebezpieczeństwa krwawienia.

Przeciwwskazania **bezwzględne** do leczenia fibrynolitycznego zawału z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevated myocardial infarction*), według zaleceń *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* z 2004 roku, to:

- jakiegokolwiek przebyte wcześniej krwawienie śródczaszkowe;

- patologii naczyń mózgowych/malformacje tętniczko-żylne w wywiadzie;
- rozpoznany nowotwór śródczaszkowy — pierwotny lub przerzutowy;
- przebyty udar niedokrwienny w ciągu ostatnich 3 miesięcy (poza udarem niedokrwiennym dokonanym w ciągu 3 h);
- podejrzenie rozwarstwienia aorty;
- aktywne krwawienie lub skaza krwotoczna, wykluczając menstruację;
- istotny uraz głowy lub twarzoczaszki doznany w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

### **Przeciwwskazania względne:**

- przewlekłe, ciężkie, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze w wywiadzie;
- ciężkie, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze przy przyjęciu, ciśnienie skurczowe powyżej 180 mm Hg lub rozkurczowe powyżej 110 mm Hg (jest to bezwzględne przeciwwskazanie u pacjentów z zawałem serca obarczonym niskim ryzykiem);
- udar niedokrwienny w wywiadzie ponad 3 miesiące temu, demencja lub rozpoznana patologia śródczaszkowa, nieuwzględniona w przeciwwskazaniach bezwzględnych;
- urazowa lub przedłużona reanimacja (> 10 min) albo przebyty duży zabieg chirurgiczny — w ciągu ostatnich 3 tygodni;
- świeże, w ciągu 2–4 tygodni, krwawienie wewnętrzne;
- nakłucie naczyń w miejscu niepoddającym się uciskowi;
- w odniesieniu do streptokinazy i anistreplazy (APSAC) — wcześniejsze podanie leku, powyżej 5 dni, lub wcześniejsza reakcja alergiczna na lek;
- ciąża;
- aktywny wrzód żołądka;
- stosowanie obecnie leku przeciwkrzepliwego — im wyższy INR, tym wyższe ryzyko krwawienia.

Pacjentów po przebytych zawałach serca z uniesieniem odcinka ST i zagrożonych ryzykiem krwawienia śródczaszkowego równym lub przewyższającym 4% powinno się leczyć za pomocą angioplastyki przezskórnej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), a nie z użyciem fibrynolizy — zalecenie klasy I według standardów ACC//AHA z 2004 roku dla zawału serca z uniesieniem odcinka ST. U chorych ze STEMI i wywiadem przebitego udaru oraz współistnieniem innych czynników ryzyka krwawienia śródczaszkowego należy preferować leczenie PCI przed leczeniem fibrynolitycznym.

## Stratyfikacja ryzyka

Wielu chorych, którzy mają wskazania do leczenia fibrynolitycznego, nie leczą się tą metodą ze względu na obawę przed wystąpieniem u nich powikłań krwotocznych, głównie udaru krwotocznego. Z powodu złego rokowania, dużej śmiertelności, wysokich kosztów leczenia i dostępności alternatywnych metod reperfuzji ważne jest zidentyfikowanie grup wysokiego ryzyka wystąpienia udaru.

Istnieje kilka metod szacowania wystąpienia krwawienia śródczaszkowego po fibrynolizie [28, 29]. Wykorzystują one dane demograficzne pacjenta, ale również wpływ stosowania odmiennych schematów leczenia. Inne jest ryzyko krwawienia śródczaszkowego w przypadku stosowania streptokinazy, a inne — przy t-PA; także zmienia się ono w zależności od dawki t-PA [4, 28]. Najniższe ryzyko krwawienia śródczaszkowego występuje przy leczeniu streptokinazą bez heparyny.

Jedną z metod oceny ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego, po leczeniu fibrynolitycznym, jest szacowanie ryzyka na podstawie modeli punktowych. Uwzględniają one następujące czynniki ryzyka: wiek w latach — masę ciała, nadciśnienie przy przyjęciu, sposób leczenia fibrynolitycznego, płeć, rasę, wcześniej przeżyty udar, wcześniejsze stosowanie nifedypiny, nadmierne leczenie przeciwkrzepliwe.

Liczba czynników ryzyka to suma punktów ustalona według poszczególnych modeli. Ze specjalnie przygotowanych do tego celu tabel można odczytać, jakie jest ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego przy leczeniu fibrynolitycznym.

### Klasyfikacja krwawień śródczaszkowych

Wyróżnia się następujące typy krwawień:

- śródmózgowo-miąższowe;
- podtwardówkowe;
- dokomorowe;
- podpajęczynówkowe.

W populacji badania GUSTO [15] najczęstszym typem krwawienia było krwawienie domózgowe śródmiąższowe — 82,1%, następnie podtwardówkowe — 2,9% lub oba typy łącznie — 15%. Z oceny

rokowania wynikają implikacje dotyczące sposobu leczenia. U pacjentów o złym rokowaniu należy rozważyć wskazania do leczenia intensywnego lub tylko podtrzymującego, czyli wentrikulostomię albo chirurgiczną ewakuację krwiaka lub tylko leczenie obniżające ciśnienie śródczaszkowe. Wskazówką do oceny rokowania może być punktowa skala indywidualnej oceny rokowania, której można dokonać w zależności od punktacji w skali śpiączki Glasgow, czas wystąpienia krwawienia śródczaszkowego od początku fibrynolizy, obecności wodogłowia, wgłobienia, efektu masy, krwawienia do komór mózgu, objętości i lokalizacji krwiaka.

Istnieją normogramy przewidywania indywidualnego ryzyka zgonu w ciągu 30 dni u pacjenta z krwawieniem śródczaszkowym po leczeniu fibrynolitycznym [15]. Uwzględniają one wiek chorego, jego punktację w skali Glasgow, czas od początku fibrynolizy do momentu wystąpienia udaru oraz całkowitą objętość krwiaka w mm<sup>3</sup>.

Ta ocena ma jednak ograniczenia, ponieważ jej model powstał na podstawie analizy retrospektywnej; ocena w skali Glasgow może nie być dokładna, a niepełne dane utrudnią wykorzystanie tej analizy. Również złe rokowanie wynikające z tej oceny może negatywnie wpływać na dalsze postępowanie wobec pacjenta.

W badaniach prospektywnych powinno się potwierdzić użyteczność tych normogramów do wyliczenia ryzyka zgonu pacjenta z krwawieniem śródczaszkowym.

## Wnioski

Leczenie fibrynolityczne zmniejszyło śmiertelność w zawale serca z uniesieniem odcinka ST i jest nadal powszechnie stosowaną metodą terapeutyczną w wielu ośrodkach. Jednak ze względu na ryzyko wystąpienia tak poważnego powikłania, jakim jest krwawienie śródczaszkowe, które wiąże się z wystąpieniem ciężkiego inwalidztwa, a nawet zgonu, u pacjentów z przeżytym zawałem serca i wywiadem przeżytego udaru oraz współistnieniem innych czynników ryzyka krwawienia śródczaszkowego należy preferować angioplastykę balonową przed leczeniem fibrynolitycznym.

## Piśmiennictwo

1. Komrad M.S., Coffey C.E., Coffey K.S. i wsp.: Myocardial infarction and stroke. *Neurology* 1984, 34, 1403–1409.
2. ISAM Study group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 1465–1471.
3. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. GISSI. *Lancet* 1986, 1, 397–402.

4. GISSI-2 and the International Study Group. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 1–6.
5. ISIS-3 Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs. Tissue plasminogen and of aspirin plus heparin vs. Aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992, 339, 753–770.
6. Sacco S., Marini C., Carolei A.: Medical treatment of intracerebral hemorrhage. *Neurol. Sci.* 2004, 24, S6–S9.

7. Broderick J., Brott T., Kothari R. i wsp.: The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998, 29, 415–521.
8. Berkovitz S.D., Granger C.B., Pieper K.S. i wsp.: Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction: the Global Utilisation of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded coronary arteries /GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1997, 95, 2508–2516.
9. Gore J.M., Granger C.B., Simoons M.L. i wsp.: Stroke after thrombolysis: mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Circulation* 1995, 92, 2811–2818.
10. Brass L.M., Lichman J.H., Yun Wang, Gurwitz J.H., Radford M.J., Krumholz H.M.: Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000, 31, 1802–1811.
11. Selker H.P., Beshansky J.R., Schmidt C.H. i wsp.: Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy — related intracranial hemorrhage: Thrombolytic Predictive Instrument/TPI. Project results. *Circulation* 1994, 90, 1657–1661.
12. De Jaegere P.P., Arnold A.A., Balk A.H., Simoons M.L.: Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy incidence and clinical predictive factors. *J. Am. Cardiol.* 1992, 19, 289–294.
13. Third International Study of Infarct Survival/ISSIS-3/ Collaborative Group. A randomised comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs. aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992, 339, 753–770.
14. Giugliano R.P., McCabe C.H., Antman E.M. i wsp.: Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am. Heart J.* 2001, 141, 742–750.
15. Sloan M.A., Sila C.A., Mahaffey K.W. i wsp. for the GUSTO-I investigators. Prediction of 30-day mortality among patients with thrombolysis related intracranial hemorrhage. *Circulation* 1998, 98, 1376–1382.
16. Gore J.M., Granger C.B., Simoons M.L. i wsp.: for the GUSTO-I investigators. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-1 trial. *Circulation* 1995, 92, 2811–2818.
17. Asinbger R.W., Mikell F.L., Elsperger J. i wsp.: Incidence of left ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1981, 305, 297–302.
18. Stratton J.R., Lighty G.W., Pearlman A.S.: Detection of left ventricular thrombus by two-dimensional echocardiography: sensitivity, specificity and causes of uncertainty. *Circulation* 1982, 66, 156–166.
19. Visser C.A., Kan G., David G.K. i wsp.: Two-dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombus: a prospective study of 67 patients with anatomic validation. *Chest* 1983, 83, 228–232.
20. Cairns J.A., Hirsh J., Lewis H.D. i wsp.: Anti-thrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1992, 102 (supl.), 456–481.
21. Haugland J.M., Asinger R.W., Mikell F.L. i wsp.: Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1984, 70, 588–598.
22. Mohr J.P.: Natural history and pathophysiology of brain infarction. *Circulation* 1991, 83, 1172–1175.
23. Rao A.K., Pratt C., Berke A. i wsp.: Thrombolysis in myocardial infarction /TIMI/ trial — phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J. Am. Coll Cardiol.* 1988, 11, 1–11.
24. Marder V.J., Sherry S.: Thrombolytic therapy: current status. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 1512–1520.
25. Topol E.J., Bell W.R., Weisfeldt M.L.: Coronary thrombolysis with recombinant tissue — type plasminogen activator. A hematologic and pharmacologic study. *Ann. Intern. Med.* 1985, 103, 837–843.
26. Topol E.J., George B.S. i wsp.: Hemorrhagic complications associated with the use of intravenous tissue-plasminogen activator in the treatment of acute myocardial infarction. *Callif RM. Am. J. Med.* 1988, 85, 353–359.
27. Sane D.C., Califf R.M., Topol E.J. i wsp.: Bleeding during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Ann. Intern. Med.* 1989, 111, 1010–1022.
28. Brass L.M., Lichtman J.H., Wang Y. i wsp.: Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000, 31, 1802–1811.
29. Gurwitz J.H., Gore J.M., Goldberg R.J. i wsp.: for the Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 597–604.