

Przeгляд czynników ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego po dożylnym leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu

Małgorzata Wichlińska-Lubińska

Klinika Neurologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Mimo że dożylnie leczenie trombolityczne jest skutecznym i obecnie powszechnie akceptowanym sposobem postępowania w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu, zastosowanie tej metody nadal pozostaje nie w pełni wykorzystane. Jednym z ważniejszych tego powodów (poza ograniczeniami wynikającymi z protokołu leczenia) wydaje się obawa przed powikłaniami krwotocznymi, zwłaszcza wewnątrzczaszkowymi. Celem niniejszego artykułu jest zbiorcze przedstawienie badań dotyczących czynników ryzyka wewnątrzczaszkowych powikłań krwotocznych po leczeniu trombolitycznym. Analiza ma przybliżyć i uporządkować zagadnienia oraz uświadomić czytelnikom, że wyniki badań nie są jednoznaczne i nie powinny negatywnie wpływać na podejmowanie decyzji o leczeniu za pomocą rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 156–164

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka, udar niedokrwienny mózgu, leczenie trombolityczne, krwotok wewnątrzczaszkowy

Wprowadzenie

Wprowadzenie do leczenia udaru niedokrwiennego mózgu alteplazy (rekombinowanego

tkankowego aktywatora plazminogenu [rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*]) stworzyło możliwości zastosowania terapii w tym schorzeniu. Mimo że terapia fibrynolityczna pozostaje obecnie jedynym skutecznym i powszechnie akceptowanym sposobem postępowania w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu [1], zastosowanie tej metody jednak nadal jest ograniczone. Jednym z ważniejszych powodów (poza restrykcjami wynikającymi z protokołu leczenia) takiej sytuacji jest obawa przed powikłaniami krwotocznymi, zwłaszcza wewnątrzczaszkowymi. Wydaje się ona niewspółmiernie duża w stosunku do faktu, że w wielu przypadkach krwawienie wewnątrzczaszkowe jest bezobjawowe. Niekorzystny prognostycznie okazuje się tylko objawowy krwotok śródmózgowy (sICH, *symptomatic intracerebral hemorrhage*), który występuje stosunkowo rzadko [2, 3].

Niewątpliwie całkowita korzyść wynikająca z leczenia trombolitycznego zdecydowanie przeważa nad ryzykiem wystąpienia powikłań. W celu maksymalnego zredukowania ryzyka wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego istotne jest poznanie mechanizmów powstawania oraz czynników predysponujących do jego wystąpienia — pozwoliłoby to na podjęcie działań prewencyjnych, a tym samym poprawę bezpieczeństwa i szersze stosowanie tej terapii [2, 4].

Definicje krwotoku

Spośród krwawień do ośrodkowego układu nerwowego wymienia się krwotok wewnątrzczaszkowy (śródmózgowy, podpajęczynówkowy

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Wichlińska-Lubińska
Klinika Neurologii
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
faks 52 585 40 32
e-mail: wichlinska@o2.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2018, 14, 3: 156–164
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica

i podtwardówkowy), a także krwawienie do rdzenia kręgowego [5], które nie zostało omówione w niniejszym opracowaniu. Definicje i klasyfikacje krwotoku mózgowego nie są jednorodne i różnią się w poszczególnych badaniach. W większości opierają się na obrazie radiologicznym z podziałem na:

- ukrwotoczony zawał mózgu (HI, *hemorrhagic infarct*);
- krwotok śródmiąższowy (PH, *parenchymal hematoma*) [5].

Następnie podział ten podlega uszczegółowieniu; według kryteriów *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) jest on następujący:

- HI to ognisko ostrego zawału mózgu z obecnością punktowatych lub różnokształtnych ognisk hipo- lub hiperdensyjnych, o zatartej granicy, zlokalizowanych w rejonie unaczynienia danej tętnicy;
- PH to typowo homogenna, hiperdensyjna zmiana ogniskowa o ostrych granicach, z obrzękiem lub efektem masy bądź bez tych objawów [6, 7].

Z kolei w badaniach ECASS i ECASS II (*European Cooperative Acute Stroke Study*) dwa podstawowe rodzaje krwotoków podzielono dodatkowo na podgrupy:

- HI to zawał mózgu z obecnością wybroczyn, bez efektu masy, gdzie HI 1 oznacza niewielkie wybroczyny, a HI 2 — zlewające się wybroczyny;
- PH to krwotok wywołujący efekt masy, gdzie PH 1 oznacza objęcie poniżej 30% obszaru zawału, powodujące niewielki efekt masy, a PH 2 — ponad 30% obszaru zawału, z wyraźnym efektem masy [8, 9].

W poszczególnych badaniach istnieją również różne definicje krwotoku objawowego. Różnice te dotyczą między innymi jego manifestacji klinicznej (głównie nasilenia deficytu neurologicznego), zależności czasowej między podaniem leku a wystąpieniem krwotoku (zakres od < 24 h do 10 dni), a także cech radiologicznych [5].

W badaniu NINDS sICH to każde ukrwotoczenie związane z pogorszeniem stanu pacjenta [7, 8]; w badaniach ECASS i ECASS II uściślono definicję pogorszenia o co najmniej 4 punkty w *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) i określono, że wynika ono z krwotoku [9, 10]; w badaniu SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*) za objawowy uznawano tylko krwotok typu PH 2 (również z pogorszeniem o ≥ 4 pkt. i potwierdzeniem w badaniu tomografii komputerowej TK między 22. a 36. godz. po leczeniu) [10].

W większości badań definicja sICH obejmuje krwotok śródmiąższowy występujący do 36 godzin od podania leku i skutkujący pogorszeniem stanu neurologicznego o co najmniej 4 punkty w skali NIHSS [11]. Wyraźne określenie związku uwidocznionego w badaniu obrazowym krwotoku z pogorszeniem stanu neurologicznego jest o tyle istotne, że często wcale nie jest ono skutkiem krwotoku i może mieć wiele innych przyczyn, takich jak: progresja zmian niedokrwiennych, wczesna reokluzja tętnicy i wystąpienie kolejnego udaru lub efekt masy spowodowany obrzękiem wokół ogniska zawałowego [4, 12, 13].

Z różnic w definicjach wynikają między innymi różnice w wynikach statystycznych: w badaniu NINDS sICH stwierdzono u 6,4% pacjentów [6, 7]; w badaniu ATLANTIS (*Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*) u 7,2% [14]; w badaniach ECASS u 19,8% [8], ECASS II u 8,8% [9], w ECASS III u 2,4% [15], a w SITS-MOST u 1,7% [10]. Na podstawie analizy 6 randomizowanych badań klinicznych wskaźnik ten oszacowano średnio na 5,9% [16].

Patomechanizm krwotoku

Początkowo uważano, że różnica między krwotokiem objawowym i bezobjawowym wynika z jego rozległości. Z czasem ustalono, że krwotoczna transformacja zawału oraz krwotok śródmiąższowy mają odmienne patomechanizm, morfologię i znaczenie kliniczne.

Ukrwotoczony zawał mózgu jest wtórnym objawem związanym z ciężkością niedokrwienia i naturalną ewolucją zawału, wynikiem niedokrwienego uszkodzenia naczyń mikrokrążenia i bariery krew–mózg, ma związek z wczesną rekanalizacją (a nawet jest uważany za jej marker), z kolei nie ma związku z leczeniem trombolitycznym, nie ma negatywnego wpływu na stan kliniczny i wynik leczenia [4, 12, 17]; słuszności tej tezy dowodzi między innymi fakt, że niewielkie ukrwotoczenie ogniska niedokrwienego jest częste (nawet do 40%) u pacjentów nieleczonych trombolitycznie [17]. Krwotok śródmiąższowy natomiast ma bezpośredni związek z leczeniem trombolitycznym i biologicznym działaniem rt-PA na układ hemostazy, wiąże się z opóźnioną rekanalizacją lub jej brakiem, nie ma związku z ciężkością niedokrwienia przed leczeniem, ma wpływ na pogorszenie kliniczne i złe wyniki terapii [4, 12, 17].

Należy wspomnieć o jeszcze jednym typie powikłań krwotocznych u chorych leczonych

trombolitycznie. Są to wielogniskowe lub pojedyncze zmiany krwotoczne odległe od obszaru niedokrwienia (tzw. *remote*) lub stwierdzone u pacjentów bez widocznych w obrazie TK zmian niedokrwieniowych. Uważa się, że powikłanie to ma ścisły związek z leczeniem fibrynolitycznym. Częstość występowania oszacowana na podstawie wyników badań wynosi 2–3%. Jako podłoże ich powstawania uważa się takie przyczyny jak:

- zaburzenia hematologiczne czy koagulopatie;
- nowotwory;
- zapalenie naczyń;
- zakrzepicę zatok żylnych mózgu;
- nieprawidłowości strukturalne naczyń mózgowych, na przykład malformacje tętniczono-żylnie czy angiopatię amyloidową i nadciśnieniową [5].

Czynniki ryzyka krwotoku

Kwestia czynników ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego u pacjentów leczonych trombolitycznie wciąż jest przedmiotem dyskusji i badań, których wyniki często są niejednoznaczne lub sprzeczne. Analizowane czynniki ryzyka można podzielić na:

- kliniczne (wiek pacjenta, stan kliniczny przy przyjęciu, czyli tzw. ciężkość udaru, czas od wystąpienia objawów do podania leku, ciśnienie tętnicze krwi, obecność chorób serca, przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwzakrzepowych, odstępstwa od protokołu, dawka leku);
- radiologiczne (zmiany w TK i rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) — zarówno objawy wczesne niedokrwienia, jak i zmiany po przebytych udarach czy leukoarajoza);
- biochemiczne (stężenie glukozy, parametry wydolności nerek, trombocytopenia) [12, 18, 19].

Czynniki ryzyka, które najczęściej analizowano i uznawano za najbardziej istotne, są następujące.

Wiek pacjenta

Czynnik ten był prawdopodobnie najszerzej dyskutowany i oceniany, a wyniki długo pozostawały niejednoznaczne. Badania ECASS wskazują na wiek pacjenta jako czynnik ryzyka sICH [8, 9, 15]. W trzech innych badaniach wiek był skojarzony z sICH w analizie jednoczynnikowej, natomiast nie pozostał istotny po dodaniu innych czynników do modelu [7, 18, 20]. W wieloczynnikowej, zbiorczej analizie NINDS, ECASS i ATLANTIS wiek

był skojarzony z ryzykiem krwotoku śródmiąższowego [16]. Rozbieżności w wynikach mogą być następstwem różnic w modelach statystycznych użytych w badaniach. Dodatnią zależność znaleziono także w dwóch mniejszych badaniach [17, 21]. Jednak kolejne nowsze badania nie potwierdziły tej zależności [22–28]. Uznaje się, że nie wiek, lecz różne procesy zwyrodnieniowe, takie jak mikroangioaptia, leukoarajoza czy mózgowo-angiopatia amyloidowa oraz zmniejszony klirens nerkowy rt-PA, mogą być skojarzone ze zwiększonym ryzykiem sICH [28]. Można więc mówić o wieku biologicznym, a nie metrykalnym.

Stan pacjenta przy przyjęciu

Nasilenie deficytu neurologicznego najczęściej jest oceniane w skali NIHSS. Większość badań wskazuje na dodatnią zależność między ciężkim stanem klinicznym a ryzykiem krwotoku [7, 10, 18, 20, 23, 29–32]. Niektórzy badacze dowodzą, że większy deficyt neurologiczny jest skojarzony tylko z ukwotocznieniem zawału (jako wyznacznikiem wielkości niedokrwienia), a nie z krwotokiem śródmiąższowym [17, 29].

Czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia

Okno czasowe od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia (OTT, *onset to treatment time*) nadal pozostaje tematem otwartym i przedmiotem badań. Autorzy jednego badania identyfikują czas do wdrożenia leczenia w analizie wieloczynnikowej jako niezależny czynnik ryzyka sICH [33]. W innym badaniu [20] stwierdzono zależność w analizie jednoczynnikowej, ale nie w wieloczynnikowej. Natomiast nie potwierdzono takiej zależności w zbiorczej analizie wieloczynnikowej [16] oraz w trzech innych badaniach [17, 34, 35].

Ciężkość nadciśnienia

Ryzyko sICH związane z niekontrolowanym, ciężkim nadciśnieniem tętniczym nie jest znane, ponieważ chorzy ci są dyskwalifikowani z leczenia trombolitycznego. W kilku badaniach stwierdzono zależność między nadciśnieniem w ciągu pierwszych 24 godzin udaru a ryzykiem sICH [7, 18, 31, 36, 37]. Analiza danych z rejestru SITS wykazała, że ciśnienie skurczowe powyżej 160 mm Hg wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwotoku [10]. We wszystkich badaniach podkreśla się konieczność ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego.

Choroby serca

Ze względu na różne definicje „chorób serca” używane w badaniach trudno wyciągnąć spójne wnioski. W badaniu ECASS II wskazano przewlekłą, zastoinową niewydolność krążenia jako czynnik ryzyka krwotoku [9]. W jednym badaniu [38] przewlekłe migotanie przedsionków było skojarzone ze zwiększonym ryzykiem sICH. W dwóch innych [18, 30] taką zależność potwierdzono w analizie jednoczynnikowej, ale nie w wieloczynnikowej.

Wcześniejsza terapia przeciwplatekowa lub przeciwzakrzepowa (przy prawidłowej liczbie płytek krwi i międzynarodowym wskaźniku znormalizowanym [INR, *international normalized ratio*] > 1,7)

W kilku badaniach wskazuje się, że wcześniejsza terapia przeciwplatekowa zwiększa ryzyko sICH [10, 31, 33, 39]. Jednocześnie w analizie Wahlgren i wsp. [10] wykazują, że mimo wyższego ryzyka sICH (w analizie wieloczynnikowej) wcześniejsza terapia przeciwplatekowa skutkowała zwiększoną szansą na korzystny wynik leczenia. W kolejnym badaniu [18] stwierdzono taką zależność dla leków przeciwplatekowych innych niż kwas acetylosalicylowy w analizie jednoczynnikowej, ale nie w wieloczynnikowej. Jednocześnie inni autorzy dowodzą, że terapia przeciwplatekowa nie zwiększa ryzyka sICH [7, 40, 41].

W dwóch badaniach [42, 43] obserwowano, że wcześniejsza (do dnia udaru lub dnia poprzedzającego udar) doustna terapia przeciwzakrzepowa (mimo poziomu subterapeutycznego) jest niezależnym czynnikiem ryzyka sICH. W kolejnych analizach natomiast [44–46] nie potwierdzono takiej zależności.

Odstępstwa od protokołu

Wydaje się oczywiste, że odstępstwa od protokołu będą związane z większym ryzykiem sICH, stąd też niewiele jest danych na ten temat. W trzech badaniach [47–49] potwierdzono taką zależność. W innej analizie [50] sICH stwierdzono tylko u 3,9% pacjentów, którym podano lek niezgodnie z protokołem. Natomiast w opracowaniu, w którym analizowano podanie alteplazy poza wskazaniami [51], częstość sICH oszacowano na 6,95%.

Dawka leku

W badaniu pilotażowym [52] wykazano, że wyższa dawka leku skutkuje większym ryzykiem krwotoku. W badaniu ECASS stosowano większą

dawkę leku (1,1 mg/kg mc.), co mogło mieć związek z większą liczbą powikłań krwotocznych. Podobnych danych dostarczyło badanie leków nowszej generacji — desmoteplazy i tenekteplazy [53, 54]. W analizie SITS-MOST [10] zaobserwowano, że dawka alteplazy na kilogram masy ciała nie była skojarzona ze zwiększonym ryzykiem krwotoku, natomiast istniał związek między wysoką masą ciała (w kilogramach) a ryzykiem sICH.

Obraz TK lub MRI przy przyjęciu do szpitala

Uważa się, że dwie cechy obrazu TK mogą determinować ryzyko krwotoku i są to:

- rozległość ogniska niedokrwiennego;
- obecność wczesnych zmian niedokrwiennych (hiperdensyjna tętnica środkowa, spływanie bruzd na powierzchni mózgu, zmniejszona densyjność mózgu, zatarcie różnicowania istoty szarej i białej).

Do oceny zakresu niedokrwienia najczęściej używa się zasady „1/3 terytorium unaczynienia tętnicy środkowej mózgu”, która jest oczywiście oceną orientacyjną. Bardziej precyzyjna jest *Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS)* [55]. Obie natomiast szacują tylko ogniska położone w przednim kręgu unaczynienia.

Zgodnie z wieloma badaniami wielkość ogniska udarowego ma związek ze zwiększonym ryzykiem krwotoku [7–9, 18, 32, 50, 55]. Inne badania natomiast [56, 57] dowodziły, że rozległość niedokrwienia wiąże się z ciężkością udaru, ale nie z sICH.

W części badań [8, 9, 18, 31, 49, 58, 59] obecność wczesnych zmian niedokrwiennych wpływała na zwiększone ryzyko sICH. Inne natomiast [57, 60, 61] wskazywały, że zmiany te wiążą się z ciężkością udaru, ale nie z ryzykiem krwotoku.

Otwarta pozostaje kwestia leukoarajozy, którą uważa się za marker uszkodzenia mózgowego mikrokrążenia, skutkujący przewlekłym niedokrwieniem i hipoperfuzją. W dwóch badaniach [62, 63] stwierdzono, że jej obecność zwiększa ryzyko krwotoku.

W kilku badaniach [64–66] oceniano, czy obecność w TK ognisk po przebytych wcześniej udarach (zarówno objawowych, jak i niemych klinicznie) ma związek z ryzykiem krwotoku i nie znaleziono takiego związku.

Oczywiście obrazowanie MRI dostarcza wcześniejszych i bardziej precyzyjnych informacji o ognisku niedokrwienia. Próbuje się analizować różne parametry tego badania. Ocena ogniska w badaniu dyfuzyjnym (DWI, *diffusion-weighted*

imaging) [19, 67–70] oraz perfuzyjnym (PWI, *perfusion-weighted imaging*) [17] potwierdziła związek jego wielkości z ryzykiem krwotoku. W badaniu *Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution* (DEFUSE) z łączną oceną perfuzji i dyfuzji [71] również udokumentowano tę zależność. Za dokładniejszy wskaźnik uznano współczynnik dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*) [31, 67–69]. Kolejne parametry to: sekwencja T1 po kontraście ze wzmocnieniem świadczącym o uszkodzeniu bariery krew–mózg [72–75]; objętość krwi mózgowej (aCBV, *apparent cerebral blood volume*) w obrazowaniu perfuzyjnym [76]; opóźnione wzmocnienie przestrzeni płynu mózgowo-rdzeniowego [77] oraz podwyższona widoczność żył mózgowych (AVV, *abnormal veins visibility*) w sekwencji T2 gradient-echo [78, 79]. Analiza każdego z tych parametrów może dostarczyć dodatkowych informacji o ryzyku sICH.

W przypadku obecności zmian po przebytych, bezobjawowych mikrokrwawieniach ich związek z ryzykiem krwotoku pozostaje kontrowersyjny; dodatnią zależność stwierdzono w trzech badaniach [80–82], a brak związku w trzech innych [83–85].

Stężenie glukozy przy przyjęciu do szpitala (oraz cukrzyca w wywiadzie)

Zarówno cukrzyca w wywiadzie, jak i wyjściowe stężenie glukozy oraz współistnienie tych dwóch parametrów oceniano w kilkunastu badaniach. Większość z nich wskazuje na związek podwyższonego wyjściowego stężenia glukozy z ryzykiem sICH [10, 18, 26, 31, 33, 39, 55, 86–88]. W badaniu Demchuka i wsp. [86] za wartość zwiększającą ryzyko uznano stężenie powyżej 200 mg/dl. Z kolei cukrzyca w wywiadzie w analizie jednoczynnikowej okazała się znaczącym czynnikiem ryzyka w trzech z badań [18, 30, 86]. W innych badaniach [32, 89] nie potwierdzono związku ze stężeniem glukozy przy przyjęciu ani z cukrzycą w wywiadzie, natomiast istniała zależność z występującą hiperglikemią w ciągu pierwszych 24 godzin udaru (zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej).

Przewlekła choroba nerek

W dwóch badaniach stwierdzono, że niewydolność nerek zwiększa częstość występowania krwotoku [90, 91]. W innym badaniu [92] zauważono nieistotną statystycznie tendencję do większego ryzyka wystąpienia sICH u pacjentów z szacunkowym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego

(eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73 m². Natomiast w kolejnych dwóch badaniach [93, 94] takiej zależności nie potwierdzono.

Trombocytopenia

W związku z tym, że liczba płytek poniżej 100 000/ μ l jest przeciwwskazaniem do leczenia trombolitycznego, nie ma wielu badań w tym zakresie. Liczba płytek była oceniana jako potencjalny czynnik ryzyka krwotoku w czterech badaniach [18, 37, 69, 95]; wśród nich tylko w jednym określono ją jako niezależny czynnik ryzyka [18], w pozostałych takiej zależności nie potwierdzono w analizie zarówno jedno-, jak i wieloczynnikowej.

Inne wskaźniki biochemiczne

Wiele parametrów biochemicznych analizowano pod kątem ich przydatności do szacowania ryzyka sICH. Najczęściej populacje w tych badaniach były bardzo małe.

- Metaloproteinazy macierzy (MMP, *matrix metalloproteinases*) są enzymami proteolitycznymi zaangażowanymi w remodeling macierzy zewnątrzkomórkowej; w modelach zwierzęcych aktywacja MMP-9 i MMP-2 prowadzi do uszkodzenia bariery krew–mózg. W dwóch badaniach [96, 97] stwierdzono, że zwiększone stężenie MMP-9 przed leczeniem jest niezależnym czynnikiem ryzyka sICH.
- Fibronektyna komórkowa (cFN, *cellular fibronectin*) jest glikoproteiną syntetyzowaną przez komórki endotelium naczyń; jej wysokie stężenie może odzwierciedlać uszkodzenie śródbłonna. W jednym badaniu [98] stwierdzono, że wysokie stężenie cFN wiąże się z dużym ryzykiem krwotoku.
- Endogenne inhibitory fibrynoлізу: inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) i inhibitor fibrynoлізу aktywowany trombiną (TAFI, *thrombin activable fibrinolysis inhibitor*). Inhibitor PAI-1 hamuje działanie rt-PA, stąd jego niskie stężenie skutkuje zwiększoną aktywnością rt-PA. W jednym badaniu [99] stwierdzono, że niskie stężenie PAI-1 jest niezależnym czynnikiem ryzyka krwotoku; natomiast wysokie stężenie TAFI jako czynnik ryzyka sICH było istotne tylko w analizie jednoczynnikowej. W innym badaniu [20] takiej zależności dla PAI-1 nie potwierdzono.
- Fibrynogen — wskaźnik ten analizowano pod kątem indukowanej przez leczenie koagulopatii

związanej z degradacją fibrynogenu. Jest ona wynikiem braku pełnej swoistości rt-PA do fibryny i ataku na fibrynogen krążący w osoczu. Może się rozwinąć między 2 a 6 godziną od rozpoczęcia leczenia i normalizuje się do 36 godzin. W dwóch badaniach [100, 101] wykazano, że stężenie fibrynogenu poniżej 200 mg/dl oraz produkty degradacji fibrynogenu (FDP, *fibrinogen degradation products*) powyżej 100 mg/l w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia to istotne czynniki ryzyka sICH, zwłaszcza typu PH.

- Inne czynniki — pojedyncze doniesienia dotyczą:
 - białka S100B, które uznaje się za marker uszkodzenia bariery krew–mózg; jego podwyższone stężenie wskazuje się jako czynnik ryzyka krwotoku w jednym badaniu [102],
 - ferrytyny, której wysokie stężenie wiązano ze zwiększonym ryzykiem sICH w jednym badaniu [103].

Podsumowanie

Omówione czynniki ryzyka odnoszą się do wszystkich typów krwotoków śródmózgowych po leczeniu trombolitycznym (zarówno HI, jak i PH oraz objawowych i bezobjawowych). Poszczególne autorzy różnicują je, przypisując określonym czynnikom różne (w różnych badaniach) znaczenie w zależności od rodzaju krwotoku. Ponadto stwierdzano, że poszczególne czynniki ryzyka mogą działać synergistycznie. Właściwie żadne z badań jednoznacznie nie określa pewnych czynników ryzyka dla objawowego krwotoku zależnego od leczenia trombolitycznego.

W związku z wątpliwościami i poszukiwaniem innych możliwych przyczyn sICH podnosi się kwestię toksyczności rt-PA. Poza działaniem na układ krzepnięcia w mózgu spełnia on funkcje neuromodulatora (ułatwia wydłużanie aksonów oraz wpływa na długoterminową pamięć synaptyczną). Efekt ten wiąże się między innymi z działaniem na receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) (przez rozszczepienie podjednostki NR1 zwiększa się napływ jonów wapnia do komórki oraz macierz zewnątrzkomórkową. To fizjologiczne działanie może się stawać szkodliwe na tle niedokrwienia mózgu (z powodu neurotoksyczności zależnej od NMDA oraz nasilenia uszkodzenia bariery krew–mózg) [104].

Podsumowując, przeprowadzone liczne badania nadal nie dają jasnej odpowiedzi na pytanie,

kiedy można się spodziewać wewnątrzczaszkowych powikłań krwotocznych (szczególnie objawowych). Większość ocenianych parametrów nie stanowi przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego, w związku z czym nie ma podstaw, by pacjenta tego leczenia pozbawić.

Indywidualna predyspozycja do powstania krwotoku wewnątrzczaszkowego pozostaje kwestią otwartą i wymaga dalszych badań. Być może szansę poprawy bezpieczeństwa stanowią badanie MRI (z dokładną oceną obszaru dokonanej martwicy oraz „penumbry” niedokrwiennej), a także skupienie się na biologicznym działaniu rt-PA i opracowaniu nowych leków trombolitycznych.

Konflikt interesów

Praca powstała bez udziału środków finansowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870–947, doi: [10.1161/STR.0b013e318284056a](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a), indexed in Pubmed: 23370205.
2. Śledzińska-Dźwigal M, Kobayashi A, Członkowska A, et al. Czynniki ryzyka wewnątrzczaszkowych powikłań krwotocznych związanych z leczeniem trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu. *Terapia*. 2012; 1: 14–20.
3. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001; 32(6): 1330–1335, doi: [10.1161/01.str.32.6.1330](https://doi.org/10.1161/01.str.32.6.1330), indexed in Pubmed: 11387495.
4. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006; 37(2): 556–561, doi: [10.1161/01.STR.0000196942.84707.71](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196942.84707.71), indexed in Pubmed: 16397182.
5. Paszkiewicz-Woźniak D. Postępowanie w przypadku powikłań leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu. *Neurologia po Dyplomie*. 2014; 9(6): 25–48.
6. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333(24): 1581–1588, doi: [10.1056/nejm199512143332401](https://doi.org/10.1056/nejm199512143332401).
7. The National Institute of Neurological Disorders and rt-PA Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28(11): 2109–2118, doi: [10.1161/01.str.28.11.2109](https://doi.org/10.1161/01.str.28.11.2109).
8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274(13): 1017–1025, doi: [10.1001/jama.274.13.1017](https://doi.org/10.1001/jama.274.13.1017), indexed in Pubmed: 7563451.
9. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998; 352(9136): 1245–1251, doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9), indexed in Pubmed: 9788453.
10. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008; 39(12): 3316–3322, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.510768](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510768), indexed in Pubmed: 18927461.
11. Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34(2): 106–114, doi: [10.1159/000339675](https://doi.org/10.1159/000339675), indexed in Pubmed: 22868870.

12. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(10): 1093–1099, doi: [10.1136/jnnp.2007.133371](https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.133371), indexed in Pubmed: [18223014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18223014/).
13. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial recanalization after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36(7): 1452–1456, doi: [10.1161/01.STR.0000170711.43405.81](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170711.43405.81), indexed in Pubmed: [15947260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947260/).
14. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999; 282(21): 2019–2026, doi: [10.1001/jama.282.21.2019](https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2019), indexed in Pubmed: [10591384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591384/).
15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359(13): 1317–1329, doi: [10.1056/NEJMoa0804656](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656), indexed in Pubmed: [18815396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815396/).
16. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363(9411): 768–774, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)15692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15692-4), indexed in Pubmed: [15016487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15016487/).
17. Thomalla G, Sobesky J, Köhrmann M, et al. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke*. 2007; 38(2): 313–318, doi: [10.1161/01.STR.0000254565.51807.22](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000254565.51807.22), indexed in Pubmed: [17204683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17204683/).
18. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002; 105(14): 1679–1685, doi: [10.1161/01.cir.0000012747.53592.6a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012747.53592.6a), indexed in Pubmed: [11940547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940547/).
19. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24(1): 1–10, doi: [10.1159/000103110](https://doi.org/10.1159/000103110), indexed in Pubmed: [17519538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519538/).
20. Cocho D, Borrell M, Martí-Fàbregas J, et al. Pretreatment hemostatic markers of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2006; 37(4): 996–999, doi: [10.1161/01.STR.0000206461.71624.50](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000206461.71624.50), indexed in Pubmed: [16497981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497981/).
21. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al. German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 2004; 292(15): 1831–1838, doi: [10.1001/jama.292.15.1831](https://doi.org/10.1001/jama.292.15.1831), indexed in Pubmed: [15494580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494580/).
22. Simon JE, Sandler DL, Pexman JH, et al. Calgary Stroke Programme. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? The Calgary experience. *Age Ageing*. 2004; 33(2): 143–149, doi: [10.1093/ageing/afh031](https://doi.org/10.1093/ageing/afh031), indexed in Pubmed: [14960429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14960429/).
23. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, et al. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or = 80 years) stroke patients. *Stroke*. 2005; 36(11): 2421–2425, doi: [10.1161/01.STR.0000185696.73938.e0](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000185696.73938.e0), indexed in Pubmed: [16210554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16210554/).
24. Mouradian MS, Senthilselvan A, Jickling G, et al. Intravenous rt-PA for acute stroke: comparing its effectiveness in younger and older patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(9): 1234–1237, doi: [10.1136/jnnp.2004.047803](https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.047803), indexed in Pubmed: [16107357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16107357/).
25. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age — a systematic review across cohort studies. *Age Ageing*. 2006; 35(6): 572–580, doi: [10.1093/ageing/afi104](https://doi.org/10.1093/ageing/afi104), indexed in Pubmed: [17047006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17047006/).
26. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, et al. Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(7): 826–829, doi: [10.1136/jnnp.2005.086595](https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086595), indexed in Pubmed: [16505004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505004/).
27. Pundik S, McWilliams-Dunnigan L, Blackham KL, et al. Older age does not increase risk of hemorrhagic complications after intravenous and/or intra-arterial thrombolysis for acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17(5): 266–272, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.003), indexed in Pubmed: [18755405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18755405/).
28. Sarikaya H. Safety and efficacy of thrombolysis with intravenous alteplase in older stroke patients. *Drugs Aging*. 2013; 30(4): 227–234, doi: [10.1007/s40266-013-0052-5](https://doi.org/10.1007/s40266-013-0052-5), indexed in Pubmed: [23338796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23338796/).
29. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. 1997; 28(5): 957–960, doi: [10.1161/01.str.28.5.957](https://doi.org/10.1161/01.str.28.5.957), indexed in Pubmed: [9158632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9158632/).
30. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, et al. MAST-E Group. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. *Stroke*. 1999; 30(7): 1326–1332, doi: [10.1161/01.str.30.7.1326](https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1326), indexed in Pubmed: [10390303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10390303/).
31. Derex L, Hermier M, Adeleine P, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(1): 70–75, doi: [10.1136/jnnp.2004.038158](https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.038158), indexed in Pubmed: [15607998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15607998/).
32. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, et al. SAINT Investigators. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials. *Stroke*. 2009; 40(9): 3067–3072, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.554386](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.554386), indexed in Pubmed: [19608993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608993/).
33. Hill MD, Buchan AM. Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*. 2005; 172(10): 1307–1312, doi: [10.1503/cmaj.1041561](https://doi.org/10.1503/cmaj.1041561), indexed in Pubmed: [15883405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15883405/).
34. Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, et al. Baseline magnetic resonance imaging parameters and stroke outcome in patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2003; 34(2): 458–463, doi: [10.1161/01.str.0000053850.64877.af](https://doi.org/10.1161/01.str.0000053850.64877.af), indexed in Pubmed: [12574560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574560/).
35. Ribo M, Molina CA, Rovira A, et al. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial Doppler/MRI selection protocol. *Stroke*. 2005; 36(3): 602–606, doi: [10.1161/01.STR.0000155737.43566.ad](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000155737.43566.ad), indexed in Pubmed: [15692107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692107/).
36. Gilligan AK, Markus R, Read S, et al. Australian Streptokinase Trial Investigators. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33(9): 2236–2242, doi: [10.1161/01.str.0000027859.59415.66](https://doi.org/10.1161/01.str.0000027859.59415.66), indexed in Pubmed: [12215593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12215593/).
37. Larrue V, von Kummer R R, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001; 32(2): 438–441, doi: [10.1161/01.str.32.2.438](https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.438), indexed in Pubmed: [11157179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157179/).
38. Seet RCS, Zhang Yi, Wijidicks EF, et al. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol*. 2011; 68(11): 1454–1458, doi: [10.1001/archneurol.2011.248](https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.248), indexed in Pubmed: [22084129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22084129/).
39. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, et al. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2008; 65(5): 607–611, doi: [10.1001/archneur.65.5.noc70077](https://doi.org/10.1001/archneur.65.5.noc70077), indexed in Pubmed: [18332238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18332238/).
40. Schmülling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, et al. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16(3): 183–190, doi: [10.1159/000071114](https://doi.org/10.1159/000071114), indexed in Pubmed: [12865603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12865603/).
41. Bravo Y, Martí-Fàbregas J, Cocho D, et al. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of symptomatic intracranial haemorrhage after intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26(2): 126–133, doi: [10.1159/000139659](https://doi.org/10.1159/000139659), indexed in Pubmed: [18560215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560215/).
42. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2010; 67(5): 559–563, doi: [10.1001/archneurol.2010.25](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.25), indexed in Pubmed: [20212195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20212195/).
43. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012; 79(1): 31–38, doi: [10.1212/WNL.0b013e31825dcd0](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825dcd0), indexed in Pubmed: [22649217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22649217/).
44. Kim YD, Lee JH, Jung YoH, et al. Safety and outcome after thrombolytic treatment in ischemic stroke patients with high-risk cardioembolic sources and

- prior subtherapeutic warfarin use. *J Neurol Sci.* 2010; 298(1–2): 101–105, doi: [10.1016/j.jns.2010.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.025), indexed in Pubmed: [20797733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20797733/).
45. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke.* 2010; 41(7): 1450–1458, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.576140](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.576140), indexed in Pubmed: [20538701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538701/).
 46. Vergouwen MDI, Casaubon LK, Swartz RH, et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2011; 42(4): 1041–1045, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.599183](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.599183), indexed in Pubmed: [21350204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21350204/).
 47. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, et al. CLOTBUST Investigators. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke.* 2000; 31(8): 1812–1816, doi: [10.1001/archneur.58.12.2009](https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.2009), indexed in Pubmed: [10926939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10926939/).
 48. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke.* 2003; 34(12): 2847–2850, doi: [10.1161/01.STR.0000101752.23813.C3](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000101752.23813.C3), indexed in Pubmed: [14605319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14605319/).
 49. Marti-Fàbregas J, Bravo Y, Cocho D, et al. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(2–3): 85–90, doi: [10.1159/000097043](https://doi.org/10.1159/000097043), indexed in Pubmed: [17114877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17114877/).
 50. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA.* 2000; 283(9): 1145–1150, doi: [10.1001/jama.283.9.1145](https://doi.org/10.1001/jama.283.9.1145), indexed in Pubmed: [10703776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10703776/).
 51. Aleu A, Mellado P, Lichy C, et al. Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke.* 2007; 38(2): 417–422, doi: [10.1161/01.STR.0000254504.71955.05](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000254504.71955.05), indexed in Pubmed: [17185641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17185641/).
 52. Levy DE, Brott TG, Haley EC, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke.* 1994; 25(2): 291–297, doi: [10.1161/01.str.25.2.291](https://doi.org/10.1161/01.str.25.2.291), indexed in Pubmed: [8303734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8303734/).
 53. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* 2005; 36(1): 66–73, doi: [10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c), indexed in Pubmed: [15569863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15569863/).
 54. Haley EC, Lyden PD, Johnston KC, et al. TNK in Stroke Investigators. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2005; 36(3): 607–612, doi: [10.1161/01.STR.0000154872.73240.e9](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000154872.73240.e9), indexed in Pubmed: [15692126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692126/).
 55. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. ASPECTS Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet.* 2000; 355(9216): 1670–1674, doi: [10.1016/s0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02237-6), indexed in Pubmed: [10905241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10905241/).
 56. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA.* 2001; 286(22): 2830–2838, doi: [10.1001/jama.286.22.2830](https://doi.org/10.1001/jama.286.22.2830), indexed in Pubmed: [11735758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11735758/).
 57. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, et al. Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. *Stroke.* 2002; 33(6): 1557–1565, doi: [10.1161/01.str.0000018011.66817.41](https://doi.org/10.1161/01.str.0000018011.66817.41), indexed in Pubmed: [12052991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12052991/).
 58. del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1998; 65(1): 1–9, doi: [10.1136/jnnp.65.1.1](https://doi.org/10.1136/jnnp.65.1.1), indexed in Pubmed: [9667553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9667553/).
 59. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, et al. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging.* 2001; 11(2): 184–188, doi: [10.1111/j.1552-6569.2001.tb00031.x](https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2001.tb00031.x), indexed in Pubmed: [11296590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296590/).
 60. Lyden P. Early major ischemic changes on computed tomography should not preclude use of tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2003; 34(3): 821–822, doi: [10.1161/01.STR.0000059431.80687.D8](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000059431.80687.D8), indexed in Pubmed: [12624317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12624317/).
 61. Wardlaw JM, Sandercock P, Lindley RI. IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012; 379(9834): 2352–2363, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)60768-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60768-5).
 62. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, et al. MR Stroke Group. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke.* 2006; 37(10): 2463–2466, doi: [10.1161/01.STR.0000239321.53203.ea](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000239321.53203.ea), indexed in Pubmed: [16931786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16931786/).
 63. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, et al. CASES Investigators. Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology.* 2007; 68(13): 1020–1024, doi: [10.1212/01.wnl.0000257817.29883.48](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257817.29883.48), indexed in Pubmed: [17389306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17389306/).
 64. Tisserand M, Le Guennec L, Touzé E, et al. Prevalence of MRI-defined recent silent ischemia and associated bleeding risk with thrombolysis. *Neurology.* 2011; 76(15): 1288–1295, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182152855](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182152855), indexed in Pubmed: [21389281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389281/).
 65. Lyerly MJ, Houston JT, Boehme AK, et al. Safety of intravenous tissue plasminogen activator administration with computed tomography evidence of prior infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(6): 1657–1661, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.011), indexed in Pubmed: [24685993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24685993/).
 66. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al. IST-3 Collaborative Group. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke.* 2015; 46(3): 746–756, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.006573](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006573), indexed in Pubmed: [25613308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613308/).
 67. Tong DC, Adami A, Moseley ME, et al. Relationship between apparent diffusion coefficient and subsequent hemorrhagic transformation following acute ischemic stroke. *Stroke.* 2000; 31(10): 2378–2384, doi: [10.1161/01.str.31.10.2378](https://doi.org/10.1161/01.str.31.10.2378), indexed in Pubmed: [11022067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11022067/).
 68. Tong D, Adami A, Moseley M, et al. Prediction of hemorrhagic transformation following acute stroke. *Arch Neurol.* 2001; 58(4): 587–593, doi: [10.1001/archneur.58.4.587](https://doi.org/10.1001/archneur.58.4.587).
 69. Selim M, Fink JN, Kumar S, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke.* 2002; 33(8): 2047–2052, doi: [10.1161/01.str.0000023577.65990.4e](https://doi.org/10.1161/01.str.0000023577.65990.4e), indexed in Pubmed: [12154261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12154261/).
 70. Singer OC, Kurre W, Humpich MC, et al. MR Stroke Study Group Investigators. Risk assessment of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis using DWI-ASPECTS. *Stroke.* 2009; 40(8): 2743–2748, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.550111](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.550111), indexed in Pubmed: [19498190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19498190/).
 71. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006; 60(5): 508–517, doi: [10.1002/ana.20976](https://doi.org/10.1002/ana.20976), indexed in Pubmed: [17066483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17066483/).
 72. Vo KD, Santiago F, Lin W, et al. MR imaging enhancement patterns as predictors of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24(4): 674–679, doi: [10.3348/jkrs.2004.50.1.1](https://doi.org/10.3348/jkrs.2004.50.1.1), indexed in Pubmed: [12695202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12695202/).
 73. Kim EY, Na DG, Kim SS, et al. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: role of diffusion-weighted imaging and early parenchymal enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(5): 1050–1055, indexed in Pubmed: [15891158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15891158/).
 74. Latour LL, Kang DW, Ezzeddine MA, et al. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol.* 2004; 56(4): 468–477, doi: [10.1002/ana.20199](https://doi.org/10.1002/ana.20199), indexed in Pubmed: [15389899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15389899/).
 75. Kassner A, Roberts T, Taylor K, et al. Prediction of hemorrhage in acute ischemic stroke using permeability MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(9): 2213–2217, indexed in Pubmed: [16219824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219824/).
 76. Alsop DC, Makovetskaya E, Kumar S, et al. Markedly reduced apparent blood volume on bolus contrast magnetic resonance imaging as a predictor of hemorrhage after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2005; 36(4): 746–750, doi: [10.1161/01.STR.0000158913.91058.93](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000158913.91058.93), indexed in Pubmed: [15746457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15746457/).
 77. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke.* 2004; 35(11, Suppl 1): 2659–2661, doi: [10.1161/01.STR.0000144051.32131.09](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000144051.32131.09), indexed in Pubmed: [15472105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472105/).
 78. Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, et al. Hypointense transcerebral veins at T2*-weighted MRI: a marker of hemorrhagic transformation risk in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23(11): 1362–1370, doi: [10.1097/01.WCB.0000091764.61714.79](https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000091764.61714.79), indexed in Pubmed: [14600444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14600444/).

79. Ohta H, Nakano S, Yokogami K, et al. Appearance of early venous filling during intra-arterial reperfusion therapy for acute middle cerebral artery occlusion: a predictive sign for hemorrhagic complications. *Stroke*. 2004; 35(4): 893–898, doi: [10.1161/01.STR.0000119751.92640.7f](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000119751.92640.7f), indexed in Pubmed: [14976322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976322/).
80. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke*. 2002; 33(3): 735–742, doi: [10.1161/hs0302.104615](https://doi.org/10.1161/hs0302.104615), indexed in Pubmed: [11872897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872897/).
81. Fan Yuh, Zhang L, Lam WWM, et al. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34(10): 2459–2462, doi: [10.1161/01.STR.0000090841.90286.81](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000090841.90286.81), indexed in Pubmed: [12958325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958325/).
82. Chalela JA, Kang DW, Warach S. Multiple cerebral microbleeds: MRI marker of a diffuse hemorrhage-prone state. *J Neuroimaging*. 2004; 14(1): 54–57, doi: [10.1177/1051228403258673](https://doi.org/10.1177/1051228403258673), indexed in Pubmed: [14748209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14748209/).
83. Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, et al. Thrombolysis for ischemic stroke in patients with old microbleeds on pretreatment MRI. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17(2–3): 238–241, doi: [10.1159/000076123](https://doi.org/10.1159/000076123), indexed in Pubmed: [14718753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14718753/).
84. Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG, et al. DEFUSE Investigators. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis. *Neurology*. 2005; 65(8): 1175–1178, doi: [10.1212/01.wnl.0000180519.27680.0f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180519.27680.0f), indexed in Pubmed: [16247042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16247042/).
85. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al. MR STROKE Group. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke*. 2007; 38(10): 2738–2744, doi: [10.1161/STROKEAHA.106.480848](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480848), indexed in Pubmed: [17717319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717319/).
86. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(1): 34–39, doi: [10.1161/01.str.30.1.34](https://doi.org/10.1161/01.str.30.1.34), indexed in Pubmed: [9880385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9880385/).
87. Lindsberg PJ, Soine L, Roine RO, et al. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke*. 2003; 34(6): 1443–1449, doi: [10.1161/01.STR.0000071111.98505.C7](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000071111.98505.C7), indexed in Pubmed: [12738891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12738891/).
88. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002; 59(5): 669–674, doi: [10.1212/wnl.59.5.669](https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.669), indexed in Pubmed: [12221155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12221155/).
89. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke*. 2008; 39(10): 2749–2755, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.514307](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.514307), indexed in Pubmed: [18703813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703813/).
90. Lyrer PA, Fluri F, Gisler D, et al. Renal function and outcome among stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology*. 2008; 71(19): 1548–1550, doi: [10.1212/01.wnl.0000338459.82173.78](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338459.82173.78), indexed in Pubmed: [18981378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18981378/).
91. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, et al. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcome after intravenous rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31(2): 123–129, doi: [10.1159/000321516](https://doi.org/10.1159/000321516), indexed in Pubmed: [21088392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088392/).
92. Chao TH, Lin TC, Shieh Y, et al. Intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients with renal dysfunction. *Eur Neurol*. 2013; 70(5–6): 316–321, doi: [10.1159/000353296](https://doi.org/10.1159/000353296), indexed in Pubmed: [24080988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24080988/).
93. Agrawal V, Rai B, Fellows J, et al. In-hospital outcomes with thrombolytic therapy in patients with renal dysfunction presenting with acute ischaemic stroke. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(4): 1150–1157, doi: [10.1093/ndt/gtp619](https://doi.org/10.1093/ndt/gtp619), indexed in Pubmed: [19945951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945951/).
94. Power A, Epstein D, Cohen D, et al. Renal impairment reduces the efficacy of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(1): 45–52, doi: [10.1159/000345071](https://doi.org/10.1159/000345071), indexed in Pubmed: [23428996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428996/).
95. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology*. 2001; 57(9): 1603–1610, doi: [10.1212/wnl.57.9.1603](https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1603), indexed in Pubmed: [11706099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11706099/).
96. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003; 107(4): 598–603, doi: [10.1161/01.cir.0000046451.38849.90](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000046451.38849.90), indexed in Pubmed: [12566373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12566373/).
97. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34(1): 40–46, doi: [10.1161/01.str.0000046764.57344.31](https://doi.org/10.1161/01.str.0000046764.57344.31), indexed in Pubmed: [12511748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511748/).
98. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004; 35(7): 1671–1676, doi: [10.1161/01.str.0000131656.47979.39](https://doi.org/10.1161/01.str.0000131656.47979.39).
99. Ribo M, Montaner J, Molina CA, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004; 35(9): 2123–2127, doi: [10.1161/01.STR.0000137608.73660.4c](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000137608.73660.4c), indexed in Pubmed: [15243150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15243150/).
100. Trouillas P, Derex L, Philippeau F, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases. *Stroke*. 2004; 35(6): 1323–1328, doi: [10.1161/01.STR.0000126040.99024.cf](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126040.99024.cf), indexed in Pubmed: [15105521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15105521/).
101. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2013; 80(13): 1216–1224, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182897015](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182897015), indexed in Pubmed: [23486872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486872/).
102. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke*. 2007; 38(9): 2491–2495, doi: [10.1161/STROKEAHA.106.480111](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480111), indexed in Pubmed: [17673718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673718/).
103. Millan M, Sobrino T, Castellanos M, et al. Increased body iron stores are associated with poor outcome after thrombolytic treatment in acute stroke. *Stroke*. 2007; 38(1): 90–95, doi: [10.1161/01.STR.0000251798.25803.e0](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251798.25803.e0), indexed in Pubmed: [17138950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138950/).
104. Miceli G, Marcheselli S, Tosi PA. Safety and efficacy of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5(1): 397–409, doi: [10.2147/vhrm.s4561](https://doi.org/10.2147/vhrm.s4561), indexed in Pubmed: [19475777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19475777/).