

Witold Opiełka¹, Tomasz Garstka²

Intracranial haemorrhage in the course of ischaemic stroke in patients receiving IV thrombolytic therapy – a study of 141 patients from Gliwice and its vicinity. An attempt to determine risk factors based on authors' own experience

Krwotok śródczaszkowy w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu u chorych leczonych trombolitycznie *i.v.* w populacji z Gliwic i okolic – analiza 141 przypadków. Próba określenia czynników ryzyka na podstawie materiału własnego

¹ Department of Neurology, NZOZ VITO-MED Ltd., Gliwice, Poland

² Department of Automation and Electronic Devices, Częstochowa University of Technology, Częstochowa, Poland

Correspondence: Witold Opiełka, Department of Neurology, NZOZ VITO-MED Sp. z o.o., Radiowa 2, 44-100 Gliwice, Poland, tel.: +48 32 302 98 00, +48 501 068 686, +48 662 171 135, fax: +48 32 331 42 76, e-mail: wopielka@gmail.com

¹ Oddział Neurologii, NZOZ VITO-MED Sp. z o.o., Gliwice, Polska

² Zakład Automatyki i Aparatury Elektronicznej, Politechnika Częstochowska, Częstochowa, Polska

Adres do korespondencji: Witold Opiełka, Oddział Neurologii, NZOZ VITO-MED Sp. z o.o., ul. Radiowa 2, 44-100 Gliwice,

tel.: +48 32 302 98 00, tel. kom.: +48 501 068 686, +48 662 171 135, faks: +48 32 331 42 76, e-mail: wopielka@gmail.com

Abstract

Introduction: Systemic thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator is a recognised method for the causative treatment of acute ischaemic stroke. **The aim of this study** was to determine the safety of thrombolytic treatment, the incidence of the most dangerous complication – intracranial haemorrhage and to assess its influence on the final therapeutic outcome. An additional aim was to identify risk factors. **Material and methods:** A total of 141 patients treated from January 2013 to June 2015 at the Stroke Unit were included in the analysis. The patients were assessed in terms of neurological deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale, their functional status using the modified Rankin Scale and Brunstrom motor ability scale. A multivariate analysis of different risk factors for intracranial haemorrhage was performed. **Results:** Symptomatic intracranial haemorrhage occurred in 3.5% of cases, asymptomatic haemorrhage was reported in 7.1% of cases. A statistically significant difference was found in mortality rate ($p = 0.0043$) between the thrombolytic subgroup (5%) and the group not receiving causative therapy (13%). The neurological status in the subgroup with symptomatic intracranial haemorrhage deteriorated in the 2nd hour of treatment, then it remained stable and reached a high value of the National Institutes of Health Stroke Scale median – 23; it differed significantly compared to other patients ($p = 0.009$ in the 2nd hour; $p = 0.001$ on day 7). The functional status of patients with symptomatic intracranial haemorrhage did not improve; it was assessed at baseline and at the end of treatment and remained at the same level (modified Rankin Scale – median = 5 and 5). There was a significant increase in mobility, presenting as a 2 point drop in the median, in other patients. **Conclusions:** Thrombolytic treatment is a relatively safe procedure. Mortality during hospital treatment in the group treated using recombinant tissue plasminogen activator was significantly lower compared to patients not treated with systematic thrombolysis. The final therapeutic outcome in patients with symptomatic intracranial haemorrhage is significantly inferior compared to other patients.

Key words: acute ischaemic stroke, symptomatic intracranial haemorrhage, thrombolysis, risk factors

Streszczenie

Wstęp: Układowa tromboliza przy wykorzystaniu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu jest uznaną metodą przyczynowego leczenia ostrego udaru niedokrwiennego. **Celem pracy** jest określenie bezpieczeństwa leczenia trombolitycznego, częstości występowania najgroźniejszego powikłania, jakim jest krwotok śródczaszkowy, i ocena jego wpływu na końcowy efekt leczniczy. Dodatkowym celem jest zdefiniowanie czynników mających wpływ na jego powstanie. **Materiał i metoda:** Analizą objęto 141 chorych leczonych od stycznia 2013 do czerwca 2015 roku na Oddziale Udarowym. Chorych oceniano, uwzględniając: deficyt neurologiczny zgodnie ze skalą National Institutes of Health Stroke Scale, stan funkcjonalny przy wykorzystaniu modyfikowanej skali Rankina i skali sprawności ruchowej Brunstrom. Przeprowadzono wieloczynnikową analizę różnych czynników mogących mieć wpływ na ryzyko wystąpienia krwotoku śródczaszkowego. **Wyniki:** U 3,5% chorych wystąpił objawowy krwotok śródczaszkowy, a u 7,1% bezobjawowe ukrwotoczenie. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę śmiertelności ($p = 0,0043$) pomiędzy grupą chorych poddanych leczeniu trombolitycznemu (5%) a grupą chorych nieleczoną przyczynowo (13%). Stan neurologiczny podgrupy z objawowym krwotokiem śródczaszkowym pogorszył się w 2. godzinie leczenia, nie zmienił się i osiągnął wysoką wartość mediany National Institutes of Health Stroke Scale – 23; różnił się istotnie w stosunku do pozostałych chorych ($p = 0,009$ w 2. godzinie i $p = 0,001$ w 7. dobie). Stan funkcjonalny chorych z objawowym krwotokiem śródczaszkowym nie poprawił się, oceniany na początku i końcu leczenia utrzymywał się na tym samym poziomie (modyfikowana skala Rankina – mediana = 5 i 5). W pozostałej grupie chorych stwierdzono wzrost sprawności ruchowej, przejawiający się spadkiem mediany o 2 punkty. **Wnioski:** Leczenie trombolityczne jest postępowaniem względnie bezpiecznym. Śmiertelność w czasie leczenia szpitalnego w badanej grupie leczonej rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu jest istotnie mniejsza w stosunku do grupy chorych nieleczonych układową trombolizą. Końcowy efekt leczniczy wśród pacjentów z objawowym krwotokiem śródczaszkowym w trakcie obserwacji szpitalnej jest istotnie gorszy w stosunku do pozostałych pacjentów.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, objawowy krwotok śródczaszkowy, tromboliza, czynniki ryzyka

INTRODUCTION

Since the registration of alteplase (recombinant tissue plasminogen activator, rtPA) in 2003 for stroke therapy in Poland, this medicine has become a recognised and commonly used medication in causative treatment of acute stroke. Intravenous, systemic thrombolytic therapy dissolves cerebral clots, which consist mainly of fibrin, and restores circulation in the areas of relative ischaemia (penumbra) around the focus of cerebral infarction (Davis and Donnan, 2014). Thrombolytic mechanism of action involves the activation of plasminogen, which is converted into plasmin – a fibrin-degrading enzyme. Alteplase not only affects the endogenous fibrinolysis system, but it also destroys the intracellular matrix and the basement membrane of the endothelium, which can lead to the damage of the blood–brain barrier (Yaghi *et al.*, 2014).

Early administration of the medicine within time window of 4.5 hours, as in line with the current protocol (Członkowska and Kobayashi, 2013; Wiszniewska *et al.*, 2012), allows to significantly reduce the risk of disability and death. It should be noted that earlier treatment initiation results in better therapeutic effects, regardless of the patient's age or the severity of stroke (Emberson *et al.*, 2014; Hacke *et al.*, 2008).

However, systemic thrombolysis has its limitations, such as narrow therapeutic time window, strict inclusion and exclusion criteria as well as the risk of complications. Considering the mechanism of action of the medicine as well as the dynamic changes in cerebral vessels and the brain itself that occur during a stroke, symptomatic intracerebral haemorrhage (sICH) is the most dangerous adverse effect. Haemorrhagic transformation of stroke may also occur in the

WSTĘP

Od czasu zarejestrowania alteplazy (rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu, *recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA) w 2003 roku do leczenia udaru mózgu w Polsce lek ten jest uznanym i powszechnie stosowanym preparatem w leczeniu przyczynowym ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Dożylny, układowy leczenie trombolityczne prowadzi do rozpuszczenia skrzepliny zlokalizowanej w tętnicach mózgowych złożonej głównie z fibryny i przywrócenia krążenia w strefie względnego niedokrwiennia (półcienia – penumbra) wokół ogniska dokonanego zawału mózgu (Davis i Donnan, 2014). Mechanizm działania leków trombolitycznych polega na aktywacji plazminogenu, który ulega przekształceniu w plazminę będącą enzymem degradującym włóknik. Alteplaza nie tylko wpływa na endogenny układ fibrynolizy, ale działa również destrukcyjnie na macierz zewnątrzkomórkową i błonę podstawną śródbłonka naczyń, co może doprowadzić do uszkodzenia bariery krew–mózg (Yaghi *et al.*, 2014).

Wczesne podanie leku w oknie czasowym do 4,5 godziny zgodnie z obowiązującym protokołem (Członkowska i Kobayashi, 2013; Wiszniewska *et al.*, 2012) pozwala uzyskać istotną redukcję ryzyka niepełnosprawności i zgonu. Należy zwrócić uwagę, że im wcześniej wdrożymy leczenie, tym efekty lecznicze są lepsze, niezależnie od wieku chorego i stopnia ciężkości udaru (Emberson *et al.*, 2014; Hacke *et al.*, 2008).

Układowa tromboliza ma jednak swoje ograniczenia, jakimi są wąskie okno czasowe, rygorystyczne kryteria włączenia i wyłączenia oraz ryzyko wystąpienia powikłań. Biorąc pod uwagę mechanizm działania leku i dynamiczne zmiany,

form of asymptomatic intracerebral haemorrhage (asICH). Other complications include systemic haemorrhage and hypersensitivity reactions as well as cardiovascular complications, which have minor effects on the neurological deficit but may, in extreme cases, lead to serious hemodynamic disorders and death (Hill *et al.*, 2000; The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995).

Establishing the Stroke Unit in Gliwice in 2013 to provide care for patients in Gliwice and its vicinity, allowed the introduction of alteplase into routine treatment of ischaemic stroke. This, in turn, allowed to monitor patients during therapy and assess treatment efficacy and safety. The paper presents the outcomes of thrombolytic treatment in 141 patients with ischaemic stroke, based on 2 years of experience and rtPA-treated patient database.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to determine the safety of thrombolytic treatment in patients with stroke, the incidence of the most dangerous complication, i.e. intracranial haemorrhage, and the influence of sICH and asICH on the final therapeutic outcome. An additional aim was to identify risk factors.

MATERIAL AND METHODS

The analysis included 141 patients treated with alteplase from January 2013 to June 2015 at the Department of Neurology in Gliwice. The Stroke Unit takes care of the residents of Gliwice and Gliwice district (population 298,000). The percentage of patients receiving thrombolytic therapy was 9.0% of 1570 patients diagnosed with ischaemic stroke. The age median was 69 (60–76) years. The median of the onset to needle time was 185 (160–225) minutes, and the door to needle time was 110 (85–130) minutes.

Patient qualification for thrombolytic treatment was in line with the current protocol included in the guidelines developed by the experts of vascular diseases section of the Polish Neurological Society in 2012 (Wiszniewska *et al.*, 2012) and 2013 (Członkowska and Kobayashi, 2013). Based on the inclusion criteria included in the protocol, alteplase was administered in a time window of up to 4.5 hrs following the onset of stroke symptoms. After the introduction of modified treatment regimen in 2014, 6 patients were administered the medicine later than within 4.5 hrs, as in accordance with the Polish criteria for rtPA administration in justified cases in a prolonged time window (Członkowska and Kobayashi, 2013) (Tab. 1).

Patients were assessed considering both, neurological deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Brott *et al.*, 1989) and their functional status using the modified Rankin Scale (mRS) (Bonita and Beaglehole, 1988) and Brunnstrom motor ability scale (Opara, 1999).

jakie występują w naczyniach mózgowych i mózgu podczas udaru, najgroźniejszym działaniem ubocznym jest objawowy krwotok śródmózgowy (*symptomatic intracerebral haemorrhage*, sICH). Transformacja krwotoczna udaru może również przebiegać w postaci bezobjawowej określanej jako asICH (*asymptomatic intracerebral haemorrhage*). Do pozostałych powikłań zaliczamy krwawienie układowe i reakcje nadwrażliwości oraz powikłania kardiologiczne, które mają mniejszy wpływ na pogłębienie deficytu neurologicznego, ale mogą w skrajnych przypadkach doprowadzić do poważnych zaburzeń hemodynamicznych i śmierci chorego (Hill *et al.*, 2000; The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995).

Otwarcie Oddziału Udarowego w Gliwicach w 2013 roku mającego pod swoją opieką chorych z Gliwic i okolic pozwoliło na wprowadzenie alteplazy do rutynowego leczenia udaru niedokrwiennego mózgu. Dało to możliwość ścisłego monitorowania pacjentów w trakcie leczenia oraz pozwoliło na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania. Po 2 latach doświadczeń, na podstawie bazy danych chorych leczonych rtPA, w niniejszej pracy przedstawiano wyniki leczenia trombolitycznego 141 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu.

CELE PRACY

Celem pracy jest określenie bezpieczeństwa leczenia trombolitycznego udaru mózgu, częstości występowania najgroźniejszego powikłania, jakim jest krwotok śródczaszkowy, i określenie wpływu sICH oraz asICH na końcowy efekt leczniczy. Dodatkowym celem jest zdefiniowanie czynników mających wpływ na jego powstanie.

MATERIAŁ I METODA

Analizą objęto 141 kolejnych chorych leczonych alteplazą od stycznia 2013 do czerwca 2015 roku na Oddziale Neurologii w Gliwicach. Oddział Udarowy ma pod swoją opieką mieszkańców miasta Gliwice i powiatu gliwickiego z populacją 298 tys. Odsetek chorych leczonych trombolitycznie stanowił 9,0% pacjentów z grupy 1570 chorych z rozpoznaniem udarem niedokrwiennym mózgu. Mediana ich wieku wynosiła 69 (60–76) lat. Mediana czasu liczonego od wystąpienia objawów do podania leku (*onset to needle time*) wynosiła 185 (160–225) minut, natomiast czasu od przyjęcia do podania leku (*door to needle time*) 110 (85–130) minut.

Do leczenia trombolitycznego pacjenci zostali zakwalifikowani zgodnie z obowiązującym protokołem zawartym w wytycznych grupy ekspertów sekcji chorób naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 (Wiszniewska *et al.*, 2012) i 2013 roku (Członkowska i Kobayashi, 2013). Opierając się na kryteriach włączenia zawartych w protokole, alteplazę podawano w oknie czasowym do 4,5 godziny od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu. Po wprowadzeniu modyfikacji formularza leczenia od 2014 roku 6 chorym podano lek w czasie większym niż 4,5 godziny, co jest

The NIHSS allows for an objective assessment of the neurological deficit in a patient with stroke. It consists of 11 elements assessing consciousness, higher cortical function impairment, cranial nerve injuries, stage of paresis and limb incoherence. Stroke severity is assessed based on the total scores for each element. The range of 1–4 corresponds to minor stroke, 5–15 to moderate stroke, 16–20 to moderately severe stroke and 21–42 to severe, extensive stroke. The neurological status on the first day was assessed according to the thrombolytic treatment protocol. Patients with neurological deficiency whose NIHSS scores were 25 points or less were qualified for thrombolytic treatment. Using this scale, the patients were assessed at the following time points: hour 0, 2 and 4, followed by hours 24, 48, and 72 as well as days 7 and 10. The analysis included data from hours 0 and 2 as well as days 1 (24 h) and 7. The functional mRS scale is scored 0–5 (0 – full mobility, and 5 – heavy disability and patient's full dependence on other people). Brunnstrom scale ranges from 1 (no movement in the limb) to 6 (free movement). Physical fitness was first assessed in the 24th hour, when the rehabilitation programme was initiated according to stroke patient's physical therapy record. The physical fitness of patients was assessed on a daily basis. In the case of absent paresis, each limb was given the maximum score in the Brunnstrom scale.

The follow-up period was on average 10 days and corresponded to the actual hospital stay time. All patients underwent two head computed tomography (CT) examinations at an interval of 24 or 36 hours, as in accordance with the procedures for the management of stroke. Only in the case of suspected sICH, head CT was performed within one day. The brain image from the first CT scan was classified into one of the three categories: 1 – no signs of stroke, 2 – early

zgodne z polskimi kryteriami podawania rtPA w uzasadnionych przypadkach w wydłużonym oknie czasowym (Członkowska i Kobayashi, 2013) (tab. 1).

Chorzy zostali poddani ocenie z uwzględnieniem deficytu neurologicznego zgodnie z National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Brott *et al.*, 1989) oraz stanu funkcjonalnego przy wykorzystaniu modified Rankin Scale (mRS) (Bonita i Beaglehole, 1988) i skali sprawności ruchowej Brunnstrom (Opara, 1999).

Skala NIHSS pozwala obiektywnie ocenić deficyt neurologiczny chorego w przebiegu udaru mózgu. Składa się z 11 elementów oceniających świadomość, uszkodzenie wyższych czynności korowych, uszkodzenie nerwów czaszkowych, stopień niedowładu i niezdolność kończyn. Na podstawie sumy punktów każdego elementu skali możemy ocenić nasilenie udaru. Przedział wartości 1–4 odpowiada małowemu, 5–15 średniemu, 16–20 średnio ciężkiemu, a 21–42 ciężkiemu rozległemu udarowi mózgu. Stan neurologiczny w pierwszej dobie był oceniany zgodnie z formularzem leczenia trombolitycznego. Do leczenia trombolitycznego kwalifikowano chorych z deficytem neurologicznym nieprzekraczającym 25 punktów w skali NIHSS. Wykorzystując tę skalę, chorych oceniano w następujących przedziałach czasowych: 0., 2., 4. godzina, następnie w 24., 48. i 72. godzinie oraz w 7.–10. dobie. Do analizy danych wzięto pod uwagę wartości danych z obserwacji w 0. i 2. godzinie oraz w pierwszej (24 h) i siódmej (7 d) dobie. W skali funkcjonalnej mRS wartość „0” odzwierciedla pełną sprawność chorego, a „5” odpowiada bardzo ciężkiemu inwalidztwu i całkowitej zależności pacjenta od otoczenia. Dla skali Brunnstrom wartość „1” oznacza brak ruchu w kończynie, a „6” swobodne wykonywanie ruchu. Sprawność ruchowa oceniano, zaczynając od 24. godziny, kiedy rozpoczynano

No. Lp.	Age [years] Wiek [lata]	Gender Płeć	Onset to needle time [h] Czas Onset to needle time [h]	Location of stroke based on II head CT (24 h) Lokalizacja udaru mózgu na podstawie II TK głowy (24 h)	Neurological status NIHSS Stan neurologiczny NIHSS			Occurrence of secondary intracranial haemorrhage Wystąpienie wtórnego krwotoku śródczaszkowego
					0 h	2 h	Day 7 7. doba	
1	65	F K	4 h 50 min	Left hemisphere Lewa półkula	8	8	4	NO NIE
2	75	M	4 h 40 min	Left hemisphere Lewa półkula	20	13	6	NO NIE
3	55	M	6 h	Brain stem Pień mózgu	5	4	2	NO NIE
4	69	M	5 h	Left hemisphere Lewa półkula	7	10	5	NO NIE
5	60	M	6 h 10 min	Brain stem (MRI) Pień mózgu (MRI)	17	6	4	NO NIE
6	83	M	5 h	Brain stem Pień mózgu	7	8	4	NO NIE

Tab. 1. Selected parameters of neurological status and location of stroke in patients receiving thrombolytic therapy in a time window of more than 4.5 hrs

Tab. 1. Wybrane parametry stanu neurologicznego i lokalizacji udaru mózgu chorych leczonych trombolitycznie w oknie czasowym powyżej 4,5 godziny

signs of stroke, 3 – visible infarction (Tab. 2). If intracranial haemorrhage was revealed by the second CT examination, the haemorrhagic transformation was classified into an appropriate group according to ECASS definition (European-Australasian Acute Stroke Study) (Tabs. 2 and 3).

program rehabilitacji zgodnie z utworzoną kartą rehabilitacji pacjenta udarowego. Sprawność chorych była oceniana codziennie. W przypadku braku niedowładu przypisywano dla każdej kończyny maksymalną wartość punktów w skali Brunnstrom.

CT image of the brain in baseline head CT <i>Obraz radiologiczny mózgowia w wyjściowym badaniu TK głowy</i>		
No signs of acute stroke <i>Brak cech ostrego udaru mózgu</i>		79 (56.1%)
Early signs of acute stroke in head CT* <i>Wczesne objawy ostrego udaru w TK głowy*</i>		46 (32.6%)
Signs of early limited developing stroke <i>Cechy wczesnego ograniczonego wyodrębniającego się zawału mózgu</i>		16 (11.3%)
Haemorrhagic transformation of stroke, check-up head CT (24 h)** <i>Transformacja krwotoczna zawału mózgu, kontrolne TK głowy (24 h)**</i>		15 (10.6%)
HI 1		6 (4.3%)
HI 2		2 (1.4%)
PH 1		2 (1.4%)
PH 2		4 (2.8%)
PH r1		0
PH r2		1 (0.7%)
Symptomatic intracerebral haemorrhage (sICH) <i>Objawowy krwotok śródmózgowy (sICH)</i>		5 (3.5%)
Asymptomatic intracerebral haemorrhage (asICH) <i>Bezobjawowy krwotok śródmózgowy (asICH)</i>		10 (7.1%)
* Hyperdense cerebral artery, blurred boundaries of subcortical nuclei, smoothing of the cerebral sulci. ** According to ECASS definition. HI – haemorrhagic infarct; PH – parenchymal haematoma; PH r1 – parenchymal haematoma remote type 1; PH r2 – parenchymal haematoma remote type 2. * Hiperdensyjna tętnica mózgowia, zatarcie granic jąder podkorowych, wygładzenie bruzd mózgu. ** Wg definicji ECASS.		

Tab. 2. Radiological signs of stroke in head CT

Tab. 2. Cechy radiologiczne udaru w obrazach TK głowy

HI (haemorrhagic infarct) – petechial brain infarct without mass effect <i>HI (haemorrhagic infarct) – zawał mózgu z obecnością wybroczyn, bez efektu masy</i>	
HI 1	Minor petechiae <i>Niewielkie wybroczyny</i>
HI 2	Merging petechiae <i>Zlewające się wybroczyny</i>
PH (parenchymal haematoma) – haemorrhage causing mass effect <i>PH (parenchymal haematoma) – krwotok wywołujący efekt masy</i>	
PH 1	Covering <30% of the infarct area, causing minor mass effect <i>Obejmujący <30% obszaru zawału, powodujący niewielki efekt masy</i>
PH 2	Covering >30% of the infarct area, causing noticeable mass effect <i>Obejmujący >30% obszaru zawału, powodujący wyraźny efekt masy</i>
PH r1	Minor or average haemorrhage beyond the stroke area, possible minor mass effect <i>Niewielkie lub średniej wielkości krwotoki zlokalizowane poza obszarem udaru, dopuszczalny niewielki efekt masy</i>
PH r2	Large and merging blood amounts beyond the stroke area, possible major mass effect <i>Duże, zlewne ilości krwi zlokalizowane poza obszarem udaru, dopuszczalny jest znaczny efekt masy</i>

Tab. 3. Classification of secondary haemorrhagic conversion in patients receiving thrombolytic treatment based on anatomical and radiological criteria (Definition ECASS I and II)

Tab. 3. Klasyfikacja wtórnego ukrwotoczenia u pacjentów leczonych trombolitycznie w oparciu o kryteria anatomiczno-radiologiczne (Definicja ECASS I i II)

According to the definition adopted in the SITS registry (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke), symptomatic intracranial haemorrhage (sICH) has been defined as type 2 parenchymal haemorrhage (PH 2) located within or beyond the infarct focus, diagnosed based on imaging examination performed between 22 and 36 hours following alteplase administration and involving deterioration of the neurological status in the NIHSS score by at least 4 points compared to baseline assessment. Asymptomatic intracranial haemorrhage (asICH) was in accordance with head CT image as H1 and H2 (Tabs. 2 and 3).

The following parameters were taken into consideration on admission to the Stroke Unit for the analysis of risk factors of intracranial haemorrhage during rtPA treatment: patient's age, blood pressure, blood glucose levels, onset to needle time and door to needle time, baseline neurological status (according to NIHSS) and brain image on baseline CT (according to the above criteria). Furthermore, the following factors were additionally considered: diabetes, hypertension, coronary heart disease, heart rhythm disorders, hemodynamically significant lesions in carotid arteries, hyperlipidaemia as well as antiplatelet and antithrombotic therapy (Tabs. 4 and 5).

Statistical analysis

Numbers related to demographic structure or continuous variables were expressed as medians (quartile 1 – quartile 3). Percentage occurrence of the individual qualitative variables connected with comorbidities or categorised continuous variables was calculated as the quotient of the number of patients with a given comorbidity or in a given variable range and the total number of patients in a given group, and then expressed as percentage.

The *t*-Student test was used to assess compatibility as well as statistically significant differences between patient populations for continuous variables. The χ^2 test was used for assessing categorised continuous variables, and Fisher's test was used for double qualitative variables and a comparison of numbers in each category. The same level of significance was accepted for all analyses, $p = 0.05$.

RESULTS

In the analysed group undergoing thrombolytic treatment, 3.5% of patients developed symptomatic intracranial haemorrhage (sICH), while asymptomatic intracranial haemorrhage (asICH) was reported in 7.1% of patients. The analysis of brain CT in the sICH group showed that PH 1 and PH 2 occurred in 4 patients, and PH r2 (parenchymal haematoma remote type 2) was reported in one patient (Tab. 6). Mortality in the whole group of patients who underwent thrombolysis was estimated at 5% (7 patients) (Tab. 4). There was no statistically significant difference in mortality between the groups of patients ($p = 0.187$; $p = 0.075$). One fatal case (sICH) due to an extensive multifocal brain

Okres obserwacji wynosił średnio 10 dni i odpowiadał czasowi pobytu w szpitalu. Zgodnie z procedurami postępowania w leczeniu udaru mózgu każdy pacjent miał wykonane dwa badania tomografii komputerowej (TK) głowy w odstępie 24 do 36 godzin. Jedynie w przypadku podejrzenia wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego (sICH) badanie TK było wykonane przed upływem jednej doby. Uzyskany obraz mózgowia w pierwszym badaniu TK został przypisany do następujących trzech kategorii z przynależną wartością: 1 – brak objawów udaru mózgu, 2 – wczesne objawy udaru, 3 – widoczne ognisko zawałowe (tab. 2). W drugiej TK w przypadku stwierdzenia krwotoku śródczaszkowego transformacja krwotoczna została zakwalifikowana do odpowiedniej grupy zgodnie z definicją European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS) (tab. 2 i 3).

Zgodnie z definicją przyjętą w rejestrze SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) objawowy krwotok śródmózgowy (sICH) został określony jako krwotok śródmiąższowy typu 2. (PH 2) zlokalizowany w obszarze ogniska zawałowego lub poza nim, stwierdzony w badaniu obrazowym wykonanym w okresie 22 do 36 godzin po podaniu alteplazy i związany z pogorszeniem stanu neurologicznego o co najmniej 4 punkty w skali NIHSS w porównaniu z oceną wyjściową. Bezobjawowe ukrwotoczenie udaru (asICH) było zgodne z obrazem tomograficznym głowy jako H1 i H2 (tab. 2 i 3).

Do analizy czynników ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w przebiegu leczenia rtPA wzięto pod uwagę następujące parametry występujące w momencie przyjęcia na oddział udarowy: wiek chorego, ciśnienie tętnicze, stężenie glukozy, czas podania leku od momentu wystąpienia objawów (*onset to needle time*), wyjściowy stan neurologiczny (wg skali NIHSS) oraz obraz mózgowia w pierwszym TK (zgodnie z kryteriami opisanymi wyżej). Dodatkowo rozpatrywano wpływ takich obciążeń, jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, zaburzenia rytmu serca, obecność istotnych hemodynamicznie zmian w tętnicach szyjnych, hiperlipidemia oraz zażywanie leków antyagregacyjnych i przeciwkrzepliwych (tab. 4 i 5).

Analiza statystyczna

Dane liczbowe dotyczące struktury demograficznej czy zmiennych o charakterze ciągłym podane zostały w pracy jako mediany (I kwartył – III kwartył). Procentowe występowanie poszczególnych zmiennych jakościowych związanych z obciążeniami czy skategoryzowanych zmiennych o charakterze ciągłym zostało obliczone jako iloraz liczby chorych z danym obciążeniem lub w danym przedziale wartości zmiennej do całkowitej liczby chorych w danej grupie, a następnie wyrażone w procentach.

Ocena zgodności i badanie różnic statystycznie znaczących pomiędzy grupami chorych dla zmiennych

	Patients <i>Pacjenci</i>				
	sICH <i>Z sICH</i>	p	asICH <i>Z asICH</i>	p	Others <i>Pozostali</i>
Number of patients (% of all) <i>Liczba osób (% ogółu)</i>	5 (3.5%)		11 (7.8%)		125 (88.7%)
Number of women <i>Liczba kobiet</i>	1 (20%)	0.374	6 (54.5%)	0.756	59 (47.2%)
Age [years] <i>Wiek [lata]</i>	63 (61–70)	0.820	76 (64–83)	0.159	69 (60–75)
Door to needle time [min] <i>Czas Door to needle time [min]</i>	110 (110–120)	0.755	110 (110–135)	0.853	111 (85–130)
Onset to needle time [min] <i>Czas Onset to needle time [min]</i>	165 (150–195)	0.848	198 (170–230)	0.667	183 (160–225)
<91	0.0%	1.000	0.0%	1.000	1.6%
91–180	60.0%	0.673	36.4%	0.540	48.0%
>180	40.0%	1.000	63.6%	0.536	50.4%
Blood glucose levels [mg/dL] <i>Stężenie glukozy [mg/dl]</i>	131 (125–138)	0.890	141 (129–209)	0.390	121 (107–150)
<101	20.0%	0.440	0.0%	0.599	10.4%
101–150	60.0%	1.000	54.5%	0.525	64.8%
151–250	20.0%	1.000	36.4%	0.259	20.8%
>250	0.0%	1.000	9.1%	0.403	4.0%
Diastolic blood pressure [mm Hg] <i>Cisnienie tętnicze rozkurczowe [mm Hg]</i>	80 (80–89)	0.443	80 (70–100)	0.508	80 (80–100)
Systolic blood pressure [mm Hg] <i>Cisnienie tętnicze skurczowe [mm Hg]</i>	145 (140–150)	0.378	170 (160–180)	0.182	150 (130–170)
<121	0.0%	0.587	0%	0.355	17.9%
121–150	20.0%	0.646	22.2%	0.482	40.7%
151–180	60.0%	0.176	55.6%	0.146	30.1%
>180	20.0%	0.470	22.2%	0.299	11.4%
NIHSS 0 h	12 (12–17)	0.377	15 (14–18)	0.108	10 (7–13)
0–5	0.0%	1.000	0%	1.000	7.1%
6–10	20.0%	0.198	20%	0.055	52.4%
11–15	40.0%	0.293	30%	0.259	21.4%
16–20	20.0%	0.184	40%	0.091	15.1%
>20	0.0%	1.000	10%	0.403	4.0%
NIHSS 2 h	16 (13–22)	0.009	16 (14–19)	0.011	9 (7–13)
0–5	0.0%	1.000	0.0%	0.610	12.0%
6–10	0.0%	0.061	9.1%	0.023	48.0%
11–15	40.0%	0.326	36.4%	0.286	22.4%
16–20	20.0%	0.510	45.5%	0.014	12.8%
>20	40.0%	0.030	9.1%	0.454	4.8%

Tab. 4. Demographic and clinical data on rtPA-treated patients in the following subgroups: sICH, asICH and others

Tab. 4. Zestawienie danych demograficznych i klinicznych dotyczących chorych leczonych rtPA z podziałem na podgrupy z sICH, asICH i pozostali

	Patients <i>Pacjenci</i>				
	sICH <i>Z sICH</i>	<i>p</i>	asICH <i>Z asICH</i>	<i>p</i>	Others <i>Pozostali</i>
NIHSS 24 h	23 (22–24)	0.0001	13.5 (13–18)	0.060	8 (5–13)
0–5	0.0%	0.321	0.0%	0.035	29.6%
6–10	0.0%	0.159	27.3%	0.746	37.6%
11–15	0.0%	1.000	27.3%	0.410	16.8%
16–20	20.0%	0.389	27.3%	0.088	8.8%
>20	80.0%	0.0003	18.2%	0.219	7.2%
NIHSS on day 7 or at discharge <i>NIHSS w 7. dobie lub dniu wypisu</i>	23(22–24)	0.0001	12 (12–18)	0.017	4 (3–8)
0–5	0.0%	0.011	18.2%	0.009	60.8%
6–10	0.0%	0.584	18.2%	1.000	19.2%
11–15	20.0%	0.440	36.4%	0.032	10.4%
16–20	0.0%	1.000	9.1%	0.457	4.8%
>20	80.0%	0.0003	18.2%	0.128	4.8%
<i>p</i> (0 h – 2 h)	0.504		0.141		0.697
<i>p</i> (2 h – 24 h)	0.517		0.300		0.009
<i>p</i> (0 h – 7 d)	0.119		0.389		<0.0001
<i>p</i> (24 h – 7 d)	0.735		0.503		<0.0001
Brunnstrom scale on day 1 or 2 after admission <i>Skala Brunnstrom w 1. lub 2. dniu od przyjęcia</i>	3 (2–6)	0.221	2 (2–7)	0.025	7.5 (4–8)
1–4	60.0%	0.132	63.6%	0.016	26.6%
5–8	20.0%	0.183	36.4%	0.346	54.8%
9–12	20.0%	1.000	0.0%	0.210	18.5%
Brunnstrom scale at discharge <i>Skala Brunnstrom w dniu wypisu</i>	2 (2–6)	0.015	3.5 (3–8)	0.002	9 (6–10)
1–4	60.0%	0.039	54.5%	0.007	16.1%
5–8	40.0%	0.612	36.4%	0.493	26.6%
9–12	0.0%	0.017	9.1%	0.003	57.3%
<i>p</i>	0.513		0.583		<0.0001
mRS on day 1 <i>mRS w 1. dobie</i>	5 (4–5)	0.749	4 (4–5)	0.050	4 (3–4)
0–3	20.0%	1.000	0.0%	0.065	26.4%
4–6	80.0%	1.000	100.0%	0.065	73.6%
mRS at discharge <i>mRS w dniu wypisu</i>	5 (4–5)	0.013	4 (4–5)	0.002	2 (1–4)
0–3	20.0%	0.028	27.3%	0.004	72.0%
4–6	80.0%	0.028	72.7%	0.004	28.8%
<i>p</i>	1.000		0.214		<0.0001
Hospital mortality rate in the study subgroup (number) <i>Śmiertelność szpitalna w badanej podgrupie chorych (liczba osób)</i>	20% (1)	0.187	18% (2)	0.075	3.2% (4)
General hospital mortality rate (number) <i>Śmiertelność szpitalna ogółem (liczba osób)</i>	Thrombolytic treatment <i>Poddanych leczeniu trombolitycznemu</i>		No thrombolytic treatment <i>Niepoddanych leczeniu trombolitycznemu</i>		<i>p</i>
	5.0% (7)		13% (185)		

Tab. 4. Demographic and clinical data on rtPA-treated patients in the following subgroups: sICH, asICH and others (cont.)

Tab. 4. Zestawienie danych demograficznych i klinicznych dotyczących chorych leczonych rtPA z podziałem na podgrupy z sICH, asICH i pozostali (cd.)

Comorbidity <i>Obciążenie</i>	Patients <i>Pacjenci</i>				
	sICH <i>Z sICH</i>	<i>p</i>	asICH <i>Z asICH</i>	<i>p</i>	Others <i>Pozostali</i>
Hemodynamically significant atherosclerotic lesions in carotid arteries <i>Zmiany miażdżycowe w TT szynnych hemodynamicznie istotne</i>	0	0.583	3 (27.3%)	0.694	24 (19.5%)
Diabetes <i>Cukrzyca</i>	1 (20%)	1.000	4 (36.4%)	0.470	30 (24.4%)
Hypertension <i>Nadciśnienie</i>	2 (40%)	0.069	7 (63.6%)	0.252	98 (79.7%)
Coronary disease <i>Choroba wieńcowa</i>	4 (80%)	0.167	1 (9.1%)	0.049	52 (42.3%)
Arrhythmia <i>Zaburzenia rytmu serca</i>	3 (60%)	0.155	4 (36.4%)	0.730	35 (28.5%)
Hyperlipidaemia <i>Hiperlipidemia</i>	2 (40%)	1.000	2 (18.2%)	0.327	46 (37.4%)
Antiplatelet and antithrombotic therapy <i>Leki antyagregacyjne/przeciwzakrzepowe</i>	2 (40%)	1.000	0	0.008	47 (38.2%)
In total <i>Suma obciążeń</i>					
0	0	1.000	1 (9.1%)	0.549	8 (6.5%)
1	1 (20.0%)	1.000	2 (18.2%)	1.000	20 (16.3%)
2	1 (20.0%)	1.000	6 (54.5%)	0.035	39 (23.6%)
3	1 (20.0%)	1.000	1 (9.1%)	0.459	31 (25.2%)
4	2 (40.0%)	0.204	1 (9.1%)	1.000	20 (16.3%)
5	0	1.000	0	1.000	9 (7.3%)
6	0	1.000	0	1.000	6 (4.9%)
7	0	1.000	0	1.000	0
Average no. of comorbidities per 1 patient <i>Średnia liczba obciążeń na 1 pacjenta</i>	3*		3*		3*
* Average. * Wartość średnia.					

Tab. 5. Patients treated with rtPA – comorbidities

Tab. 5. Zestawienie obciążeń chorobowych pacjentów leczonych rtPA

haemorrhage with extension to the ventricles distant from the stroke focus was reported during hospital treatment in the intracranial haemorrhage group (Tabs. 6 and 7). Also, one fatal case due to secondary brainstem infarction and another due to gastrointestinal haemorrhage were reported in the subgroup of asICH patients (Tab. 7).

Mortality among patients diagnosed with stroke who did not receive thrombolytic treatment (1429 patients) in the assumed period of time was 13%. There was a statistically significant difference in mortality ($p = 0.0043$) between the group of patients receiving thrombolytic treatment (5%) and the group not receiving causative treatment (13%) (Tab. 4). The next step of the analysis was to determine the effects of sICH/asICH on the final therapeutic outcome at discharge, assessed based on NIHSS score, mRS functional scale and Brunstrom motor scale. In order to compare motor scales, medians from treatment days 1 and 2 and the discharge were accepted, and for the NIHSS from days 1 and 7.

o charakterze ciągłym zostały przeprowadzone za pomocą testu t -Studenta. Dla skategoryzowanych zmiennych o charakterze ciągłym zastosowano ocenę zgodności w oparciu o test χ^2 , a dla zmiennych jakościowych dwudzielnych i porównania licznosci w poszczególnych kategoriach w oparciu o test Fishera. We wszystkich analizach przyjęty został jednakowy poziom istotności, $p = 0,05$.

WYNIKI

W analizowanej grupie poddanej leczeniu trombolitycznemu u 3,5% chorych nastąpił objawowy krwotok śród-mózgowy (sICH), a u 7,1% chorych bezobjawowe ukrwotoczenie (asICH). Analizując obraz mózgu w TK podgrupy z sICH, stwierdzono, że wśród 4 chorych wystąpił krwotok śródmiąższowy typu PH 1 i PH 2, a u jednego typu PH r2 (*parenchymal haematoma remote type 2*) (tab. 6).

No. Lp.	Radiological description <i>Opis radiologiczny</i>	Radiological classification <i>Klasyfikacja radiologiczna</i>	Neurological status <i>Stan neurologiczny</i>		
			0 h	24 h	Day 7 <i>7. doba</i>
1	Acute ischaemic stroke of the left hemisphere with angiogenic oedema size 86 × 54 mm, haemorrhagic focus in thalamus 21 × 22 <i>Ostry udar niedokrwieny półkuli lewej z obrzękiem wazogennym o wymiarach 86 × 54 mm, ognisko krwotoczne wzgórze 21 × 22</i>	PH 2	17	24	23
2	Haemorrhagic stroke in the occipital and temporal lobe, compressed left ventricle <i>Ukrwotoczny udar w zakresie płata potylicznego, skroniowego, lewa komora uciśnięta</i>	PH 2	12	22	22
3	Haematoma in the deep structures of the right brain hemisphere 22 × 36 × 41 mm, oedema area, perforation into ventricles PH 2 <i>Krwiak w strukturach głębokich prawej półkuli mózgu 22 × 36 × 41 mm, strefa obrzęku, przebicie do komór PH 2</i>	PH 2	19	18	22
4	Acute intracerebral haematoma 47 × 39 × 45 mm, oedema <i>Ostry krwiak śródmózgowy 47 × 39 × 45 mm, obrzęk</i>	PH 2	12	16	9
5	Haematoma at the falx in the right frontal and parietal lobe with perforation into ventricular system. Streaked haemorrhage in the corpus callosum, haemorrhagic imbibition of the left hemisphere <i>Krwiak przysierpowy prawego płata czołowego i ciemieniowego z przebicciem do układu komorowego. Pasmowate krwawienie w płacie ciała modzelowatego, nadzianka krwawa półkuli lewej</i>	PH r2	6	22 42 – death day 3 42 – zgon 3. doba	

Tab. 6. Secondary haemorrhage in head CT image (24 h) in sICH subgroup

Tab. 6. Wtórne ukrwotoczenie w obrazie TK głowy (24 h) w podgrupie chorych z sICH

No. Lp.	Head CT image <i>Obraz TK głowy</i>	Signs of haemorrhage in head CT <i>Cechy krwotoku w obrazie TK</i>	asICH	sICH	Time of death <i>Czas zgonu</i>	Cause <i>Przyczyna</i>
1	Brain infarction in the middle cerebral artery <i>Zawał mózgu w zakresie tętnicy środkowej mózgu</i>	No <i>Nie</i>	No <i>Nie</i>	No <i>Nie</i>	Day 4 <i>4. doba</i>	Tachycardia, acute heart failure <i>Częstoskurcz, ostra niewydolność krążenia</i>
2	Acute ischaemic stroke of the pons and cerebellar peduncle <i>Ostry udar niedokrwieny mostu i konaru mózdzku</i>	No <i>Nie</i>	No <i>Nie</i>	No <i>Nie</i>	Day 3 <i>3. doba</i>	Brain stem infarction, brain oedema <i>Zawał pnia mózgu, obrzęk mózgu</i>
3	Haemorrhagic cerebellar infarction <i>Ukrwotoczny zawał mózdzku</i>	Yes, H2 <i>Tak, H2</i>	Yes! <i>Tak!</i>	No <i>Nie</i>	Day 10 <i>10. doba</i>	Secondary brain stem infarction (CT image) <i>Wtórny zawał pnia mózgu (obraz TK)</i>
4	Brain stem infarction, hyperdense basilar artery <i>Zawał pnia mózgu, hiperdensyjna tętnica podstawna</i>	No <i>Nie</i>	No <i>Nie</i>	No <i>Nie</i>	Day 9 <i>9. doba</i>	Brain stem stroke <i>Udar pnia mózgu</i>
5	Hemispheric brain infarction, hyperdense middle cerebral artery on the right side <i>Zawał półkulowy, hiperdensyjna tętnica środkowa mózgu po stronie prawej</i>	No <i>Nie</i>	No <i>Nie</i>	No <i>Nie</i>	Day 8 <i>8. doba</i>	Heart attack, secondary brain stem infarction <i>Zawał mięśnia sercowego, wtórny zawał pnia mózgu</i>
6	Haemorrhagic hemispheric brain infarction <i>Ukrwotoczny udar półkulowy mózgu</i>	Yes, H1 <i>Tak, H1</i>	Yes! <i>Tak!</i>	No <i>Nie</i>	Day 8 <i>8. doba</i>	Haemorrhage in the upper part of the digestive tract <i>Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego</i>
7	Symptomatic intracranial haemorrhage (sICH) <i>Objawowy wielogniskowy krwotok śródczaszkowy (sICH)</i>	Yes, PH r2 <i>Tak, PH r2</i>	No <i>Nie</i>	Yes! <i>Tak!</i>	Day 3 <i>3. doba</i>	Brain oedema <i>Obrzęk mózgu</i>

Tab. 7. Selected data on deceased patients in the rtPA group

Tab. 7. Zestawienie wybranych danych chorych zmarłych w grupie poddanych leczeniu rtPA

Analysing the results (Tab. 4), it can be seen that sICH and asICH had negative effects on the final therapeutic outcome, manifested in the lack of improvement in physical fitness. The mRS median at baseline and at the end of the evaluated period remained on the same level in the group of sICH patients, i.e. 5 (4–5) and 5 (4–5), respectively, therefore, no statistically significant difference was observed ($p = 1$). Similarly, the mRS median was 4 (4–5) and 4 (3–5) in the group of patients with asICH, also without statistically significant differences ($p = 0.214$). An increase in general physical fitness was observed in the remaining group of patients, as reflected by mRS median drop of 2 points, i.e. from 4 (3–4) to 2 (1–4). The difference was statistically significant ($p < 0.0001$).

A similar correlation is observed when assessing treatment outcomes using the Brunnstrom scale for the upper and lower limb, bearing in mind that this scale is reverse relative to mRS, i.e. the decreasing score corresponds with improved mobility. The Brunnstrom scale median for sICH patients is 3 (2–6) at baseline and 2 (2–6) at discharge, as well as 2 (2–6) and 3 (3–6), respectively, for asICH patients. In both cases the differences were statistically insignificant ($p = 0.513$ and $p = 0.583$). In case of other patients, physical fitness median in Brunnstrom scale was much higher with an increasing tendency: 8 (4–8) at baseline and 9 (6–10) at discharge. The differences were statistically significant ($p < 0.0001$).

An assessment of the effects of intracranial haemorrhage on treatment outcomes, in terms of the patients' neurological status, demonstrated a negative impact of sICH. There was no significantly significant difference in the NIHSS-assessed neurological status between the subgroups of patients at the baseline (0 hour) of the follow-up. In 2nd and 24th hour, there was a significant deterioration in the condition of sICH patients compared to other patients, $p = 0.009$ and $p = 0.001$, respectively (Tab. 3, Fig. 1). A significant difference was also reported on day 7, with $p = 0.001$ (Fig. 2).

Assessment of the dynamics of changes in the neurological status from the first day showed that the NIHSS median in this subgroup of patients was the same at baseline (day 1) and at the end (day 7) of the assessed period, it remained stable, reaching high values of 23 (22–24) and 23 (22–23), respectively, however, without statistically significant differences ($p = 0.735$). There was an improvement in the condition of asICH patients, as reflected by a 3 point drop in the NIHSS median [from 14 (13–18) to 11 (7–15)], though without statistically significant differences ($p = 0.503$). In the other group of patients, there was a statistically significant improvement ($p < 0.0001$) of 5 points in their neurological status – NIHSS median was 9 (7–13) on day 1, and 4 (3–8) on the last day of treatment.

The second part of the paper presents risk factor findings for intracranial haemorrhage during rtPA treatment.

No significant correlation was found between patient's age and intracranial haemorrhage, both symptomatic and

Śmiertelność w całej badanej grupie chorych poddanej trombolizie wyniosła 5% (7 chorych) (tab. 4). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dotyczącej śmiertelności w poszczególnych podgrupach chorych ($p = 0,187$ i $p = 0,075$). W grupie chorych z krwotokiem śródczaszkowym jeden pacjent z objawowym krwotokiem śród-mózgowym (sICH) zmarł w trakcie leczenia szpitalnego z powodu rozległego wielogniskowego krwotoku mózgowego z przebiegiem do układu komorowego odległego od ogniska zawału mózgu (tab. 6 i 7). W podgrupie pacjentów z asICH jeden chory zmarł w wyniku wtórnego zawału pnia mózgu, drugi chory w wyniku krwotoku z przewodu pokarmowego (tab. 7).

Śmiertelność pacjentów z rozpoznaniem udarem niedokrwiennym niepoddanych trombolizie (1429 chorych) w założonym okresie czasowym wyniosła 13%. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę śmiertelności ($p = 0,0043$) pomiędzy grupą chorych poddanych leczeniu trombolitycznemu (5%) a grupą chorych nieleczoną przyczynowo (13%) (tab. 4).

Kolejnym etapem analizy było określenie wpływu wystąpienia sICH/asICH na końcowy efekt leczniczy w dniu wypisu oceniany w skali deficytu neurologicznego NIHSS i w skalach funkcjonalnych mRS i sprawności ruchowej Brunnstrom. Dla skal motorycznych do porównania przyjęto wartości median w 1. lub 2. dobie leczenia oraz w dniu wypisu, a dla skali NIHSS w 1. i w 7. dobie.

Analizując otrzymane wyniki (tab. 4), można zauważyć, że wystąpienie sICH, a także asICH miało niekorzystny wpływ na końcowy efekt leczniczy wyrażający się brakiem poprawy sprawności ruchowej. Mediana mRS na początku i końcu ocenianego okresu utrzymywała się na tym samym poziomie, wynosząc odpowiednio w grupie chorych z sICH 5 (4–5) i 5 (4–5), i nie różniła się istotnie statystycznie ($p = 1$). Analogicznie w podgrupie chorych z asICH mediana mRS wynosiła 4 (4–5) oraz 4 (3–5), również nie wykazując istotnych statystycznie różnic ($p = 0,214$). Natomiast w pozostałej grupie chorych zaobserwowano uogólniony wzrost ich sprawności ruchowej, przejawiający się spadkiem mediany mRS o 2 punkty, z 4 (3–4) do 2 (1–4), przy czym różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

Podobną zależność obserwuje się, oceniając efekty leczenia w skali Brunnstrom dla kończyny górnej i dolnej, pamiętając jednak, że jest to skala odwrotna aniżeli mRS; malejąca wartość punktów odpowiada wzrastającej sprawności ruchowej. Mediana skali Brunnstrom dla chorych z sICH wynosi 3 (2–6) na początku leczenia i 2 (2–6) w dniu wypisu, a dla chorych z asICH odpowiednio 2 (2–6) i 3 (3–6). W obu przypadkach różnice te nie były istotne statystycznie ($p = 0,513$ i $p = 0,583$). W przypadku grupy pozostałych pacjentów mediana sprawności motorycznej ocenianej w skali Brunnstrom jest o wiele wyższa i wykazuje trend wzrostowy, wynosząc odpowiednio 8 (4–8) na początku leczenia i 9 (6–10) w dniu wypisu, różniąc się przy tym istotnie statystycznie ($p < 0,0001$).

Ocena wpływu krwotoku śródczaszkowego na efekt leczenia, rozpatrywanego pod kątem stanu neurologicznego

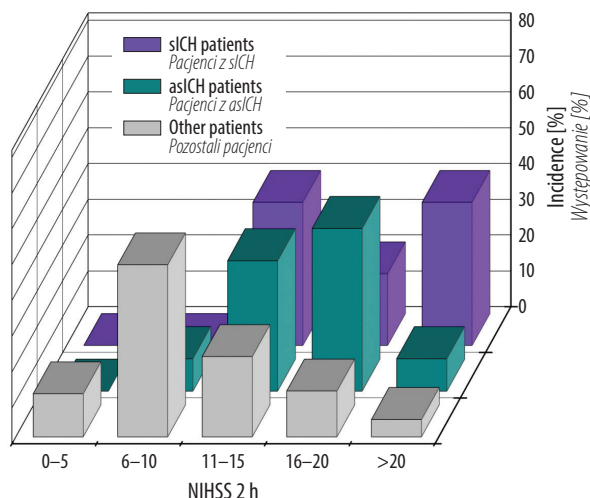


Fig. 1. NIHSS values in the 2nd hour across the study groups
Ryc. 1. Rozkład wartości NIHSS w 2. godzinie w poszczególnych podgrupach chorych

asymptomatic ($p = 0.848$, $p = 0.667$). It was found, based on descriptive statistics, that asICH patients had a significantly higher age median, i.e. 76 (64–83) years compared to other patients, i.e. 69 (60–75) years.

Analysis of the impact of medicine (rtPA) administration time on sICH/asICH showed no clear correlations supporting such effects on the increased risk of intracranial haemorrhage in the study group of patients. Drug administration after more than 4.5 hrs in a group of 6 patients also had no influence on the occurrence of a secondary haemorrhage (Tab. 1).

No correlation was found between baseline neurological status (NIHSS) and sICH. It should be noted, however, that a significant difference between sICH group and other patients ($p = 0.009$) was observed already in the 2nd hour of treatment.

No statistically significant differences were found between the effects of baseline blood glucose levels or blood pressure on intracranial haemorrhage. However, significantly higher glucose level median was noted in the asICH group, i.e. 141 (129–209) mg/dL, in comparison with other patients: 121 (107–154) mg/dL and 138 ± 51 mg/dL, respectively (Fig. 3). Similarly, the median for systolic blood pressure in asICH patients was 170 (160–180) mm Hg, which was higher than in other patients, i.e. 150 (130–170) mm Hg (Fig. 4). Further analysis involved factors increasing the risk of sICH/asICH, such as atherosclerosis, diabetes, hypertension, coronary heart disease, heart rhythm disorders, hyperlipidaemia as well as receiving antiplatelet and antithrombotic drugs. The analysis showed no statistically significant differences in comorbidity rates between the individual groups of patients (the accepted level of significance $p = 0.05$). Furthermore, the conducted research showed no effects of the accumulated number of the analysed factors on sICH/asICH. The average number of comorbidities per one patient was 3 in all subgroups of patients (Tab. 5).

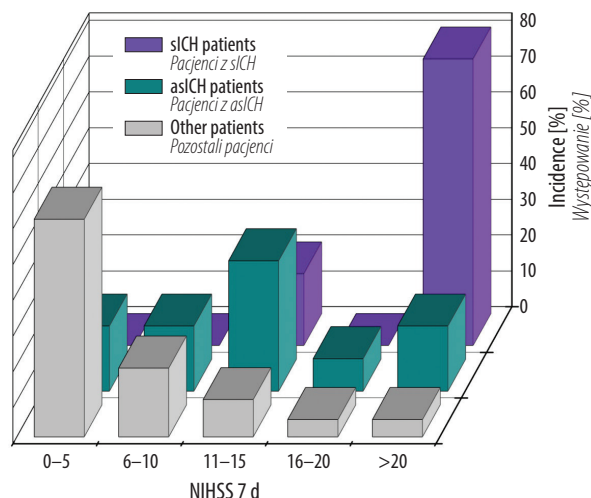


Fig. 2. NIHSS values on day 7 across the study groups
Ryc. 2. Rozkład wartości NIHSS w 7. dobie w poszczególnych podgrupach chorych

pacjentów, wykazała negatywny efekt sICH. W 0. godzinie obserwacji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy stanu neurologicznego między podgrupami chorych ocenianych w skali NIHSS. W 2. i 24. godzinie dochodzi już do istotnego pogorszenia stanu chorych podgrupy sICH w stosunku do pozostałych pacjentów, odpowiednio $p = 0,009$ i $p = 0,001$ (tab. 3, ryc. 1). Istotna różnica utrzymuje się również w 7. dobie – $p = 0,001$ (ryc. 2).

Oceniając dynamikę zmian stanu neurologicznego od pierwszej doby, stwierdzono, że w podgrupie tych chorych mediana NIHSS na początku (1. doba) i końcu ocenianego okresu (7. doba) w zasadzie nie zmienia się i osiąga wysokie wartości, wynoszące odpowiednio 23 (22–24) i 23 (22–23), nie różniąc się istotnie statystycznie ($p = 0,735$). W podgrupie chorych, u których wystąpiła transformacja krwotoczna bezobjawowa, jakkolwiek nie występują istotne statystycznie różnice ($p = 0,503$), zaobserwowano poprawę ich stanu przejawiającą się w zmniejszeniu mediany NIHSS w grupie z asICH o 3 punkty, z 14 (13–18) do 11 (7–15). Dla pozostałej grupy pacjentów stwierdzono istotną statystycznie poprawę ($p < 0,0001$) o 5 punktów w ich stanie neurologicznym – mediana NIHSS ocenianego w 1. dobie leczenia wynosiła 9 (7–13), natomiast na końcu leczenia 4 (3–8).

W drugiej części przedstawiono wyniki analizy czynników ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w przebiegu leczenia rtPA.

Nie stwierdzono istotnej zależności wpływu wieku chorych na wystąpienie krwotoku śródczaszkowego zarówno objawowego, jak i bezobjawowego – $p = 0,848$ i $p = 0,667$. Stosując statystykę opisową, odnotowano, że chorzy z asICH mieli wyraźnie większą medianę wieku – 76 (64–83) lat w porównaniu z pozostałą grupą pacjentów – 69 (60–75) lat.

Analizując wpływ czasu podania leku na wystąpienie sICH/asICH, nie zaobserwowano wyraźnych związków potwierdzających jego oddziaływanie na zwiększenie

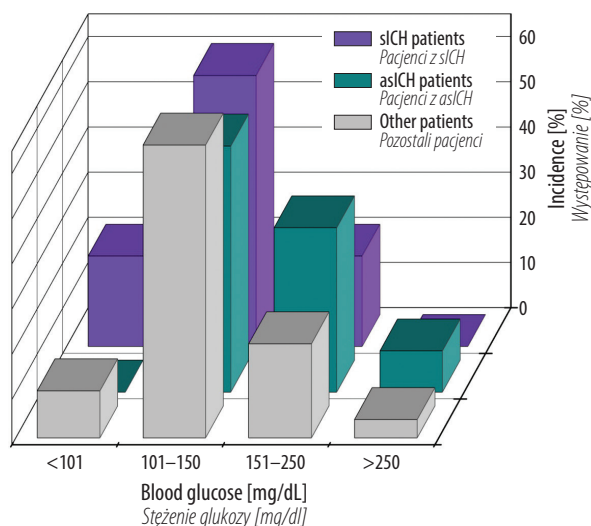


Fig. 3. Blood glucose levels across the study groups
Ryc. 3. Rozkład stężenia glukozy w poszczególnych grupach chorych

No relationship was shown between the radiological image of stroke in baseline brain CT and the increased sICH risk (Tab. 8). The analysis of head CT findings (Tab. 8) showed no statistically significant differences between sICH ($p = 0.519$) and asICH subjects ($p = 0.66$) and the remaining patients. The analysis of the number of radiological images did not show any statistically significant differences between the study subgroups and other patients.

DISCUSSION

In the group of patients receiving thrombolytic therapy, the most serious complication, i.e. sICH, occurred in 5% of our patients. The incidence of this complication, assessed in different multicentre trials in large groups of patients, is estimated at 5.9–6.8% (Emberson *et al.*, 2014; Lees *et al.*, 2010). Literature data based on small groups of patients comparable to our patient population, i.e. 117 and 200 patients

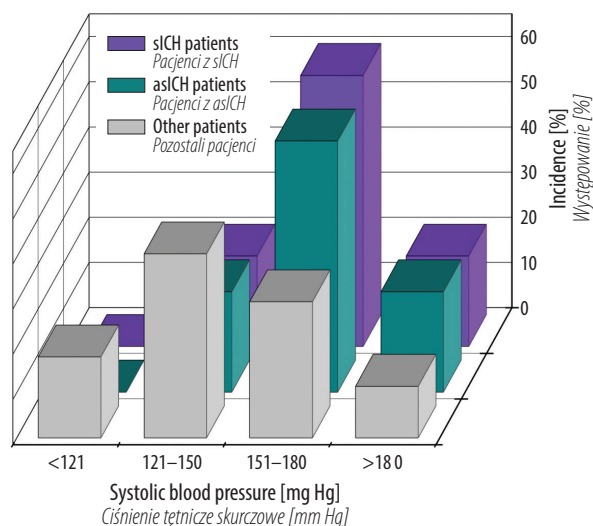


Fig. 4. Systolic blood pressure across the study groups
Ryc. 4. Rozkład ciśnienia tętniczego skurczowego w poszczególnych grupach chorych

ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w badanej grupie chorych. Wydłużenie czasu podania leku powyżej 4,5 godziny w grupie 6 chorych również nie wpłynęło na wystąpienie wtórnego krwotoku (tab. 1). Biorąc pod uwagę wyjściowy stan neurologiczny oceniany w skali NIHSS, nie stwierdzono istotnego jego wpływu na wystąpienie sICH. Należy jednak zauważyć, że w 2. godzinie leczenia występuje już istotne różnicowanie między podgrupą sICH a podgrupą pozostałych chorych ($p = 0,009$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wpływu na wystąpienie krwotoku śródczaszkowego w odniesieniu do wyjściowego poziomu glukozy we krwi oraz ciśnienia tętniczego. Zaobserwowano jednak, że podgrupa z asICH charakteryzuje się wyraźnie wyższą medianą stężenia glukozy, wynoszącą 141 (129–209) mg/dl, w porównaniu z grupą pozostałych pacjentów, dla której wartości te wynosiły odpowiednio 121 (107–154) mg/dl i 138 ± 51 mg/dl (ryc. 3). Podobnie mediana ciśnienia tętniczego skurczowego u chorych z asICH wynosiła 170 (160–180) mm Hg

Radiological image of the brain in baseline head CT <i>Obraz radiologiczny mózgowia w wyjściowym badaniu TK głowy</i>	Patients <i>Pacjenci</i>				
	sICH <i>Z sICH</i>	<i>p</i>	asICH <i>Z asICH</i>	<i>p</i>	Others <i>Pozostali</i>
1. No signs of acute brain stroke <i>Brak cech ostrego udaru mózgu</i>	80.0%	0.390	45.5%	0.541	56.0%
2. Early signs of acute stroke in head CT image <i>Wczesne objawy ostrego udaru w TK głowy</i>	20.0%	1.000	45.5%	0.505	32.0%
3. Signs of early limited brain infarction <i>Cechy wczesnego ograniczonego wyodrębniającego się zawału mózgu</i>	0.0%	1.000	9.0%	1.000	12.0%

Tab. 8. The stage of stroke in baseline head CT across the study groups

Tab. 8. Stopień rozwoju udaru mózgu w wyjściowym TK głowy w poszczególnych podgrupach chorych

(Cougo-Pinto *et al.*, 2012; Sobolewski *et al.*, 2013), showed sICH rates of 6.2% and 5%, respectively.

Mortality in sICH and asICH subgroups of patients was statistically insignificant. It should be noted, however, that the study group was relatively small, and the sICH subgroup included only 5 patients.

Analysing mortality in all patients treated due to ischaemic stroke in a given period of time, a significant difference in favour of patients receiving thrombolytic treatment may be observed. It should be noted, however, that patients qualified for thrombolysis are in significantly better overall and neurological condition determined by the inclusion and exclusion criteria of the rtPA treatment protocol.

The occurrence of symptomatic intracranial haemorrhage during thrombolysis had negative effects on the therapeutic outcomes. Patients with sICH experienced dramatic deterioration of their neurological status, defined by NIHSS median, in 2nd and 24th hour of treatment, which did not improve during the follow-up period. Similarly, the functional status of patients with sICH did not improve and corresponded to full motor disability and dependence on others.

It should be noted, however, that both neurological and functional assessment were performed during hospitalisation. This short-term observation period (an average of 10 days) did not allow to fully determine further prognosis. Literature findings based on a 90-day follow-up in much larger groups of patients indicate much poorer prognosis and increased mortality among sICH patients (Fiorelli *et al.*, 1999; Larrue *et al.*, 2001).

The second part of the paper attempted to define intracranial haemorrhage risk factors. Determining risk factors based on an own group of patients provides clinicians with additional knowledge, and thus allows for a more effective and safe management of patients with stroke.

When determining the aims of the study, factors which are the most often quoted and included in appropriately scored risk scales by Cucchiara *et al.* (2009), Menon *et al.* (2012) and Mazya *et al.* (2012), were considered. The authors, based on large groups of patients, determined the following risk factors: age, glucose level, blood pressure, baseline NIHSS-assessed neurological status, previous use of antiplatelet and antithrombotic drugs, race, time of drug administration and radiological image of the stroke in baseline head CT as well as cumulative comorbidity.

It should be noted with regards to these indicators, that the presented findings did not allow to identify a factor increasing the risk of sICH, which is the most dangerous complication of thrombolysis. As opposed to the obtained results, a research conducted by Menon *et al.* (2012) in a large group of patients indicated a significantly increased haemorrhagic risk in patients with baseline NIHSS >10. Similar conclusions were drawn by Mazya *et al.* (2012). They showed a significant increase in sICH risk in the group of patients with baseline NIHSS neurological status >11.

i była wyższa aniżeli w pozostałej grupie pacjentów, w której to wynosiła 150 (130–170) mm Hg (ryc. 4).

W dalszej kolejności analizowano wpływ czynników obciążających, obejmujących występowanie zdiagnozowanych chorób: miażdżycy, cukrzycy, nadciśnienia, choroby wieńcowej, zaburzeń rytmu serca, hiperlipidemii oraz przyjmowania leków antyagregacyjnych i przeciwzakrzepowych, na ryzyko wystąpienia sICH/asICH. Podczas analizy dla przyjętego poziomu istotności $p = 0,05$ nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania obciążeń w poszczególnych grupach chorych. Przeprowadzone badania nie wykazały również wpływu akumulacji liczby analizowanych czynników na wystąpienie sICH/asICH. We wszystkich podgrupach chorych średnia liczba przypadających na 1 pacjenta obciążeń wynosiła 3 (tab. 5).

Nie stwierdzono zależności między obrazem radiologicznym udaru mózgu w pierwszej wyjściowej TK mózgu a wzrostem ryzyka wystąpienia sICH (tab. 8). Analizując strukturę wyników badania TK głowy (tab. 8), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupą chorych z sICH ($p = 0,519$) i asICH ($p = 0,66$) a pozostałymi pacjentami. Znamienych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami chorych i pozostałych pacjentów nie stwierdzono także, analizując licznosc występowania poszczególnych obrazów radiologicznych.

OMÓWIENIE

W grupie chorych poddanych leczeniu trombolitycznemu najgroźniejsze powikłanie, jakim jest objawowy krwotok śródmózgowy (sICH), wystąpiło w naszym materiale u 5% chorych. Częstość tego powikłania oceniona w różnych wielośrodkowych badaniach obejmujących dużą liczbę pacjentów wynosi 5,9–6,8% (Emberson *et al.*, 2014; Lees *et al.*, 2010). Przedstawione w literaturze badania oparte na małych grupach chorych, porównywalnych do analizowanej przez nas, 117 i 200 pacjentów (Cougo-Pinto *et al.*, 2012; Sobolewski *et al.*, 2013), wskazują na występowanie sICH z częstością odpowiednio 6,2% i 5%.

Śmiertelność pacjentów w podgrupie sICH i asICH jest nieistotna statystycznie. Należy jednak zwrócić uwagę, że badana grupa chorych jest stosunkowo nieliczna, a w podgrupie sICH jest tylko 5 chorych.

Rozpatrując śmiertelność w całej grupie chorych leczonych z powodu udaru niedokrwinnego w założonym okresie czasowym, stwierdzono istotną różnicę na korzyść chorych leczonych trombolitycznie. Musimy jednak pamiętać, że chorzy są kwalifikowani do trombolizy w istotnie lepszym stanie ogólnym i neurologicznym determinowanym przez kryteria włączenia i wyłączenia protokołu leczenia rtPA.

Wystąpienie objawowego krwotoku śródczaszkowego w czasie trombolizy wpływa na niekorzystny efekt leczenia. W 2. i 24. godzinie leczenia w podgrupie pacjentów sICH stan neurologiczny ulega gwałtownemu pogorszeniu, określanemu przez medianę NIHSS, i nie zmienia się w trakcie dalszej obserwacji. Podobnie stan funkcjonalny pacjentów

No risk factors for haemorrhagic stroke were identified in the group of patients with asICH. Patients with asICH were observed to have higher, statistically insignificant glucose levels, described by a median. It should be noted that high glucose levels were described in many studies (Alvarez-Sabín *et al.*, 2003; Mazya *et al.*, 2012; Menon *et al.*, 2012) as an independent risk factor for haemorrhagic transformation after rtPA treatment. Menon *et al.* (2012) developed a risk scale for sICH, where glucose level ≥ 150 is an important factor influencing the occurrence of haemorrhage. The mechanism accounting for the increased incidence of alteplase-induced haemorrhage is well explained based on animal models. These experimental findings indicate that hyperglycaemia increases the permeability of the blood-brain barrier and induces peroxide production, leading to an increase of the ischaemic area as well as an increased risk of haemorrhagic brain infarct during rtPA administration. The administered oxidase inhibitor NADHP (apocynin) inhibits the process (Won *et al.*, 2011).

The subgroup of patients with asICH showed also higher, yet statistically insignificant, blood pressure median compared to the other subgroup. Significant correlation between high BP (≥ 180 mm Hg) and sICH was confirmed by Menon *et al.* (2012) and Mazya *et al.* (2012). The latter authors considered blood pressure over 150 mm Hg to be a significant risk factor for sICH.

Our findings did not confirm the effects of cumulative comorbidity on sICH. However, it should be noted that comorbidities such as hypertension, diabetes and the use of antiplatelet and anticoagulant drugs are elements of sICH risk scales used in many research works. Menon *et al.* (2012) developed the GRASP scale, taking into account such indicators as age, NIHSS, systolic blood pressure, blood glucose levels, race, and gender. As a part of SITS-MOST programme (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study), Mazya *et al.* (2012) created a scale based on 9 factors: baseline NIHSS, blood glucose levels, systolic blood pressure, age, weight, time of drug administration, receiving aspirin or aspirin combined with other antiplatelet drug and history of hypertension.

The HAT scale (haemorrhage after thrombolysis) (Lou *et al.*, 2008), which includes factors such as baseline NIHSS, extent of early stroke in CT, blood glucose levels and a history of diabetes, is yet another tool.

ECASS II (Larrue *et al.*, 2001) confirmed the correlation between the extent of cerebral infarct in CT scan and an increased risk of sICH. We have not found such a correlation in our study. Head CT showed no signs of stroke in 80% and only early stroke symptoms in 20% of sICH patients.

CONCLUSIONS

The following conclusions may be formulated based on findings in a group of 141 stroke patients receiving thrombolytic treatment:

z sICH nie poprawia się i odpowiada pełnej niesprawności ruchowej i zależności od otoczenia.

Należy jednak zaznaczyć, że zarówno ocena neurologiczna, jak i funkcjonalna została przeprowadzona tylko w okresie pobytu chorego w szpitalu. Jest to obserwacja krótkoczasowa (średnio 10 dni), niepozwalająca w pełni określić dalszego rokowania. Opisywane w literaturze rezultaty badań opartych na dużo liczniejszych grupach pacjentów w obserwacji 90-dniowej wskazują na znacznie gorsze rokowania oraz zwiększoną śmiertelność wśród chorych z sICH (Fiorelli *et al.*, 1999; Larrue *et al.*, 2001).

W drugiej części pracy dokonano próby zdefiniowania czynników mających wpływ na wystąpienie krwotoku śródczaszkowego. Próba określenia wskaźników ryzyka na podstawie własnej grupy chorych daje klinicyście dodatkową wiedzę pozwalającą poprowadzić leczenie udaru mózgu w sposób bardziej efektywny i bezpieczny.

Zakładając cele pracy, rozpatrywano wskaźniki najczęściej przytaczane i włączane do odpowiednio punktowanych skal ryzyka w pracach Cucchiary i wsp. (2009), Menona i wsp. (2012) oraz Mazzy i wsp. (2012). Autorzy tych opracowań, bazując na dużych grupach pacjentów, określili następujące czynniki ryzyka: wiek, poziom glukozy, ciśnienie tętnicze, wyjściowy stan neurologiczny NIHSS, wcześniejsze zażywanie leków antyagregacyjnych i przeciwkrzepliwych, rasa, czas podania leku obraz radiologiczny udaru w wyjściowym TK głowy oraz skumulowane obciążenia.

Odnosząc się do powyższych wskaźników, trzeba zaznaczyć, że w przedstawionej pracy uzyskane wyniki nie pozwoliły na wyodrębnienie czynnika zwiększającego ryzyko wystąpienia najgroźniejszego powikłania trombolizy, jakim jest sICH. W odróżnieniu od uzyskanych rezultatów wyniki badań przeprowadzonych na licznej grupie chorych przez Menona i wsp. (2012) wskazują na istotny wzrost ryzyka krwotoku u chorych z wyjściową wartością NIHSS >10 . Do podobnych wniosków doszli Mazya i wsp. (2012). W przytoczonej pracy wykazano istotny wzrost ryzyka wystąpienia sICH w grupie chorych z wyjściowym stanem neurologicznym w skali NIHSS >11 .

W podgrupie chorych z asICH również nie wyodrębniono czynników ryzyka wystąpienia transformacji krwotocznej. Zauważono, że chorzy z bezobjawowym ukrwotoczeniem udaru charakteryzowali się wyższym, nieistotnym statystycznie stężeniem glukozy, określonym przez medianę. Należy zwrócić uwagę, że wysokie stężenie glukozy jest przedstawiane w wielu pracach (Alvarez-Sabín *et al.*, 2003; Mazya *et al.*, 2012; Menon *et al.*, 2012) jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia transformacji krwotocznej po leczeniu rtPA. Menon i wsp. (2012) stworzyli skalę ryzyka sICH, gdzie poziom glukozy ≥ 150 jest istotną wartością wpływającą na powstanie krwotoku. Mechanizm tłumaczący zwiększoną częstość krwotoku indukowanego alteplazą jest dobrze wyjaśniony na podstawie badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych. Wyniki tych doświadczeń wskazują, że hiperglikemia zwiększa przepuszczalność bariery krew-mózg, wyzwała produkcję nadtlenu,

1. Thrombolytic treatment is a relatively safe therapy. Mortality during hospital treatment in the group of 141 patients is significantly lower compared to patients who do not receive treatment with systemic thrombolysis.
2. Symptomatic intracranial haemorrhage adversely affects the therapeutic outcome in patients receiving thrombolytic treatment.

Conflict of interest

Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have bad influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

References / Piśmiennictwo

- Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J *et al.*: Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2003; 34: 1235–1241.
- Bonita R, Beaglehole R: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; 19: 1497–1500.
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP *et al.*: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864–870.
- Cougo-Pinto PT, Santos BL, Dias FA *et al.*: Frequency and predictors of symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a Brazilian public hospital. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 739–743.
- 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: 3067–3072.
- Członkowska A, Kobayashi A; Expert Group of the Section of Cerebrovascular Diseases of the Polish Neurological Society: [Management of acute stroke – guidelines from the Expert Group of the Section of Cerebrovascular Diseases of the Polish Neurological Society. Update 2013: thrombolysis]. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47: 303–309.
- Davis S, Donnan GA: Time is penumbra: imaging, selection and outcome. The Johann Jacob Wepfer Award 2014. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 59–72.
- Emerson J, Lees KR, Lyden P *et al.*; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935.
- Fiorelli M, Biastianello S, von Kummer R *et al.*: for the ECASS I study Group. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30: 2280–2284.
- 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: 1317–1329.
- Hill MD, Barber PA, Takahashi J *et al.*: Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162: 1281–1284.
- Larrue V, von Kummer 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: 438–441.

co prowadzi do poszerzenia strefy niedokrwienia i wzrostu ryzyka ukrwotoczenia zawału mózgu w trakcie podawania rtPA. Podawany inhibitor oksydazy NADHP (apocynina) hamuje opisany proces (Won *et al.*, 2011). Podgrupa chorych z asICH charakteryzowała się również wyższą, ale nieistotną statystycznie wartością mediany ciśnienia tętniczego aniżeli w pozostałej podgrupie. Istnienie istotnej zależności między wysokimi wartościami RR (≥ 180 mm Hg) a objawowym krwotokiem śródmożgowym stwierdzono w pracy Menona i wsp. (2012) oraz w opracowaniu Mazzy i wsp. (2012). W tym ostatnim wartość ciśnienia tętniczego powyżej 150 mm Hg jest określana jako istotny wskaźnik ryzyka wystąpienia sICH. Wyniki badań przedstawione w niniejszej pracy nie potwierdziły wpływu skumulowanej wartości obciążeń chorobowych na występowanie objawowego krwotoku śródmożgowego. Należy jednak wziąć pod uwagę, że obciążenia chorobowe, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz zażywanie leków antyagregacyjnych i przeciwkrzepliwych, są stosowanymi w wielu pracach badawczych elementami skali ryzyka sICH. Menon i wsp. (2012) stworzyli skalę GRASP uwzględniającą takie wskaźniki, jak: wiek, NIHSS, ciśnienie tętnicze skurczowe, stężenie glukozy, rasa, płeć. W ramach programu SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) Mazya i wsp. (2012) opracowali skalę opierającą się na dziewięciu czynnikach: wyjściowy NIHSS, stężenie glukozy, ciśnienie tętnicze skurczowe, wiek, waga ciała, czas podania leku, zażywanie aspiryny i zażywanie kombinacji aspiryny i innego leku antyagregacyjnego, nadciśnienie w wywiadzie. Istnieje ponadto skala HAT (*haemorrhage after thrombolysis*) (Lou *et al.*, 2008), w której brane są pod uwagę: wyjściowa wartość NIHSS, rozległość wczesnej fazy udaru w TK, stężenie glukozy, cukrzyca w wywiadzie. Wyniki badań ECASS II (Larrue *et al.*, 2001) potwierdziły istnienie zależności między stopniem rozwoju zawału mózgu w obrazie radiologicznym TK głowy a zwiększonym ryzykiem sICH. W przedstawionej pracy takiej korelacji nie stwierdzono. W obrazie radiologicznym pierwszego badania TK głowy wśród 80% pacjentów z sICH nie stwierdzono żadnych objawów udaru mózgu, a u 20% jedynie cechy wczesnego zawału mózgu.

WNIOSKI

W oparciu o wyniki uzyskane w grupie 141 chorych z udarem mózgu leczonych trombolitycznie można sformułować następujące wnioski:

1. Leczenie trombolityczne jest postępowaniem względnie bezpiecznym. Śmiertelność w czasie leczenia szpitalnego w badanej 141-osobowej grupie jest istotnie mniejsza w stosunku do grupy chorych nieleczonych układową trombolizą.
2. Wystąpienie objawowego krwotoku śródczaszkowego pogarsza końcowy efekt leczniczy wśród chorych leczonych trombolitycznie.

- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R *et al.*: Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–1703.
- Lou M, Safdar A, Mehdiratta M *et al.*: The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* 2008; 71: 1417–1423.
- Mazya M, Egido JA, Ford GA *et al.*; SITS Investigators: Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012; 43: 1524–1531.
- Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S *et al.*: Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012; 43: 2293–2299.
- Opara J: Skale udarów. Oficyna Wydawnicza Politechniki Opolskiej, Opole 1999.
- Sobolewski P, Sledzińska-Dźwigał M, Szczuchniak W *et al.*: The efficacy and safety of intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of ischaemic stroke in a rural hospital. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47: 310–318.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587.
- Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A: Postępowanie w udarze mózgu. Skrót Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8: 161–175.
- Won SJ, Tang XN, Suh SW *et al.*: Hyperglycemia promotes tissue plasminogen activator-induced hemorrhage by increasing superoxide production. *Ann Neurol* 2011; 70: 583–590.
- Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ: Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1181–1185.

Konflikt interesów

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