

Udar mózgu jako powikłanie ostrego zespołu wieńcowego – pytania do neurologa

Stroke as a complication of acute coronary syndrome: questions to the neurologist



Michał Arkuszewski¹, Katarzyna Rość-Bereza², Grzegorz Opala¹

¹Katedra Neurologii i Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Oddział Neurologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2011; 4: 534–538

Streszczenie

Udar mózgu jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności i jedną z najczęstszych przyczyn umieralności chorych na świecie. Jako powikłanie ostrego zespołu wieńcowego (OZW) występuje w ok. 1,40% przypadków, z czego ok. 2/3 to udary niedokrwienne. Krwotok mózgowy jako powikłanie leczenia trombolitycznego zawału mięśnia sercowego występuje u 1,43% leczonych. Stosowanie podwójnej terapii przeciwplateletkowej zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych, natomiast nie jest ostatecznie pewne, czy zwiększa ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego. Brak aktualnie szczegółowych wytycznych odnośnie postępowania w przypadku krwotoku śródmózgowego w przebiegu stosowania podwójnej terapii przeciwplateletkowej u chorych z OZW. Leczenie każdego chorego z udarem mózgu powinno odbywać się na oddziale udarowym pod opieką neurologa. Aktualnie brak jest zaleceń do stosowania jakiegokolwiek formy terapii neuroprotektoryjnej w udarze mózgu.

Słowa kluczowe: udar mózgu, krwotok mózgowy, ostry zespół wieńcowy, powikłanie, terapia przeciwplateletkowa, leczenie, neuroprotekcja

Abstract

Stroke is the most important cause of disability and one of the most important causes of death. About 1.40% of patients with acute coronary syndrome (ACS) suffer from stroke, of which about 2/3 are ischemic strokes. Intracranial hemorrhage is a complication in about 1.43% of patients with myocardial infarction treated with thrombolysis. Dual antiplatelet therapy raises the risk of hemorrhagic complications, however it is not determined whether it raises the risk of intracranial hemorrhage. At present, there are no detailed guidelines for the management of patients with intracranial hemorrhage in the course of the dual antiplatelet therapy after ACS. Every patient with acute stroke should be treated in the stroke unit under supervision of the neurologist. At present, there are no recommendations for the routine use of any kind of neuroprotection in the stroke.

Key words: stroke, cerebral hemorrhage, acute coronary syndrome, complication, antiplatelet treatment, treatment, neuroprotection

Wstęp

Udar mózgu jest najistotniejszą przyczyną niepełnosprawności [1] i jedną z najczęstszych przyczyn umieralności chorych na całym świecie [2]. Jako powikłanie ostrego zespołu wieńcowego (OZW) występuje stosunkowo rzadko. Od połowy XX w. notuje się stopniowy spadek częstości występowania udarów mózgu w przebiegu OZW. We wczesnych badaniach nad zastosowaniem warfaryny u chorych

z zawałem mięśnia sercowego częstość tego powikłania w grupie placebo wynosiła 2,3–3,8% [3–6]. W badaniach obserwacyjnych z lat 70. i 80. udar mózgu rejestrowano u 0,9–1,9% chorych z OZW [7–9]. Pod koniec XX w. i na początku XXI w. raportowano 1,07–1,40-procentową częstość występowania udarów mózgu w przebiegu OZW [10, 11]. Spadek częstości tego powikłania wiąże się ze zwiększonym użyciem leków trombolitycznych i przeciwzakrzepo-

Adres do korespondencji: dr n. med. Michał Arkuszewski, Katedra Neurologii i Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego im. prof. Kornela Gibińskiego, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 32 789 46 01, faks +48 32 789 45 55, e-mail: michal.arkuszewski@gmail.com

wych w leczeniu OZW [11]. Zdecydowanie większy odsetek incydentów mózgowych wklajających OZW to udary niedokrwienne (72,8%), jednak w ostatnich latach obserwuje się zmianę proporcji udarów niedokrwiennych i krwotocznych do odpowiednio 2/3 i 1/3 przypadków. Częstość występowania krwotoku mózgowego jako powikłania leczenia trombolitycznego w zawale mięśnia sercowego szacuje się na 1,43% leczonych [12]. Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia udaru w OZW są: płeć żeńska, podeszły wiek (> 75 lat), przebyty w przeszłości udar mózgu bądź zawał ściany przedniej serca, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków w trakcie hospitalizacji [10]. Udar mózgu w OZW wiąże się ze znacznie większą śmiertelnością (34,1% vs 11,6% przypadków OZW niepowikłanego udarem) [10]. Chorzy z OZW powikłanym krwotokiem mózgu mają istotnie większe ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji niż chorzy z udarem niedokrwiennym [iloraz szans (ang. *odds ratio* – OR) 4,14; 95% przedział ufności (ang. *confidence interval* – CI) 1,47–11,71] [10].

Pytanie 1.: Jakie zaleciłby Pan leczenie neuroprotektcyjne po udarze krwotocznym/niedokrwiennym w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego?

W patofizjologii udaru mózgu udział biorą mechanizmy cytotoksyczne, ścieżki zapalne, uszkodzenie oksydacyjne, przesunięcia jonowe, apoptoza, angiogeneza i naturalna neuroprotekcja [13]. Leczeniem neuroprotektyjnym w udarze mózgu określa się strategię lub połączenie kilku koncepcji strategicznych mające na celu przeciwdziałanie, zwolnienie lub zatrzymanie sekwencji procesów biochemicznych i molekularnych, które – jeśli zostaną pozostawione bez interwencji – spowodują nieodwracalne uszkodzenie neuronów [14]. Definicja ta nie obejmuje działań terapeutycznych nastawionych na przywrócenie lub utrzymanie prawidłowego krążenia naczyniowo-mózgowego, jak rewaskularyzacja farmakologiczna lub mechaniczna, leczenie przeciwzkrzepowe, przeciwplatekcyjne lub fibrynolityczne. Ich działanie ochronne na tkankę mózgową wykorzystuje mechanizm hemodynamiczny, a nie metaboliczny czy molekularny.

Dotychczas zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i na modelach zwierzęcych analizowano przydatność wielu różnych koncepcji neuroprotektyjnych, jednak doniesienia z badań klinicznych pojawiły się dopiero w ostatnich latach [14]. Wśród wielu kategorii czynników neuroprotektyjnych w leczeniu udaru niedokrwiennego najszerzej badane były: blokery kanału wapniowego (np. nimodypina) [15]; antagoniści glutaminianu: kompetyjni i nie-kompetyjni antagoniści NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate*) (np.: dextrophan, MK-801, selfotel) [16–18], antagoniści receptora NMDA (np. gavestinel) [19, 20]; antagoniści receptora AMPA (ang. *alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate*) (np. ZK200755, YM872) [21]; agoniści GABA (ang. *gamma-aminobutyric acid*) (np. kłometiazol, diazepam) [22, 23]; antyoksydanty: pułapki spinowe (np. NXY-059) [24, 25], inne antyoksydanty/wymiatacze wolnych rodników (np. tirilazad, ebselen, edarawon) [26–28]; ma-

gniez (siarczan magnezu) [29]; prekursorzy fosfolipidów (np. cytocholina) [30]; inhibitory leukocytów (np.: enlimomab, UK 279,276) [31, 32]; hemodylucja [33, 34] i szereg innych. Spośród aktualnie trwających lub niedawno zakończonych badań, najbardziej obiecujące wyniki w neuroprotekcji prezentowano przy zastosowaniu: umiarkowanej hipotermii terapeutycznej [35]; wysokich dawek ludzkiej albuminy [36, 37] czy siarczanu magnezu podawanego w fazie nadostrej (< 12 godz. od udaru) [38]. Duże zainteresowanie badaczy budzi również koncepcja łączenia kilku form terapii, np. leczenia trombolitycznego (aktualnie zarejestrowanego do rutynowego użycia) z podawaniem albuminy ludzkiej lub hipotermią [39]. W krwotoku śródmózgowym w badaniach nad neuroprotekcją wykorzystywano m.in. antyoksydanty/pułapki wolnych rodników (np. NXY-059) [40], chelatację żelaza (np. deferoksamina) [41], inhibicję trombiny (np. hirudin, NAPAP – α -N-(2-naphthalenesulfonyl)-glycyl-(D)-A-aminopheny-alanyl-piperidine, argatroban) [42, 43], inhibicję cytotoksycznych i prooksydatywnych właściwości hemoglobiny (np. haptoglobina) [44], inhibicję oksygenazy hemu (np. tin-mezoporfiryna) [45], blokowanie szlaków procesów zapalnych (np. inhibitory COX-2, modulację metaloproteinaz czy czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. *tumor necrosis factor-alpha* – TNF- α) [46–48], strategię antyapoptotyczne (np. kwas walproinowy, antagonistów receptora NMDA, Surfactant Poloxamer 188, erytropoetyna) [49–52] czy przetaczanie masy płytkowej [53]. Korzystne efekty obserwowano jedynie w pilotażowym, nierandomizowanym badaniu z zastosowaniem rosuwastatyny (kompetycyjny inhibitor reduktazy 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A) [54]. Niestety, jak dotychczas zdecydowana większość preparatów wykazujących korzystne działanie w modelach zwierzęcych nie potwierdziła tego w badaniach klinicznych [55, 56] i pomimo obiecujących wyników badań eksperymentalnych, nadal jednak brak zaleceń dotyczących leczenia neuroprotektyjnego po udarze mózgu u ludzi [57–59].

Aktualnie właściwym leczeniem ochraniającym neuroony w udarze niedokrwiennym mózgu jest jak najszybsze uzyskanie reperfuzji w obszarze objętym niedokrwieniem [14], a w przypadku krwotoków mózgowych, zabezpieczenie chorego przed wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym i ponownym krwawieniem. Każdy pacjent z OZW powikłanym udarem mózgu powinien być jak najszybciej objęty leczeniem w warunkach wyspecjalizowanego oddziału udarowego pod opieką neurologa [58, 59].

Pytanie 2.: Czy często spotyka się Pan z przypadkami udarów krwotocznych ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym przewlekłe przyjmującymi podwójną terapię przeciwplatekową? Jakie jest Pana postępowanie w takich przypadkach?

Krwotok mózgowy jako powikłanie OZW występuje istotnie rzadko i stanowi znikomy odsetek pacjentów leczonych na oddziałach udarowych. Szacuje się że ok. 0,4% cho-

rych z OZW doznaje krwotoku mózgowego [10], a częstość tego typu powikłań w leczeniu trombolitycznym zawału mięśnia sercowego występuje u 1,43% leczonych [12]. Pomimo że przy stosowaniu aspiryny rośnie ryzyko krwawienia, nie jest do końca jasne, czy leczenie przeciwplateletowe w monoterapii stanowi niezależny czynnik ryzyka niepomyślnego odległego rezultatu krwawienia mózgowego. W grupie placebo badania CHANT (ang. *Cerebral Hemorrhage And NXY Treatment*) [40, 60] wykazano, że stosowanie leczenia przeciwplateletowego przed wystąpieniem krwotoku śródmózgowego nie było związane ze wzrostem ogniska krwawienia mózgowego, jego objętością czy rezultatem klinicznym w 90 dni po udarze. Stosowanie podwójnej terapii przeciwplateletowej (ang. *dual antiplatelet therapy* – DAPT) zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u chorych z OZW czy udarem mózgu [61–64]. Ponadto ryzyko zgonu u chorych, u których wystąpiło krwawienie w przebiegu leczenia DAPT, wzrasta pięciokrotnie [65]. Jedynie w dwóch dużych badaniach kontrolowanych i z randomizacją oceniano częstość powikłań krwotocznych ośrodkowego układu nerwowego przy stosowaniu DAPT. W badaniu MATCH (ang. *Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients*) [64] wykazano, że dotychczasowe aspiryny (75 mg/dobę) do leczenia kłopidogrelem (75 mg/dobę) u chorych ze świeżym udarem mózgu lub po przejściowym incydencie niedokrwiennym mózgu (ang. *transient ischemic attack* – TIA) powoduje wzrost ryzyka krwawienia mózgowego o 61% w porównaniu z monoterapią kłopidogrelem. Natomiast w badaniu CHARISMA (ang. *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) [63, 66], w którym oceniano zastosowanie kłopidogrelu (75 mg/dobę) w porównaniu z placebo u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonych aspiryną (75–162 mg/dobę), pomimo ogólnie większej liczby powikłań krwotocznych w grupie badanej, częstość krwawienia wewnątrzczaszkowego w obu grupach wynosiła 0,3%.

Brak aktualnie szczegółowych wytycznych odnośnie postępowania w przypadku krwotoku śródmózgowego w przebiegu stosowania DAPT u chorych z OZW. Generalnie, zalecenia leczenia u tych chorych nie różnią się od typowego leczenia chorych z krwotokiem mózgowym [58, 67]. Leczenie powinno być wdrożone jak najszybciej i prowadzone w ramach oddziału udarowego pod opieką neurologa specjalizującego się w leczeniu udarów. Postępowanie terapeutyczne obejmuje: stabilizację stanu ogólnego, ograniczenie narastania krwawienia i ewentualnie niedokrwienną, profilaktykę i leczenie powikłań, wczesną profilaktykę wtórną i rehabilitację [58, 67]. U chorych przyjmujących leki przeciwplateletowe zaleca się czasowe ich odstawienie, a u chorych z krwotokiem mózgowym i trombocytopenią wskazane jest przetoczenie masy płytkowej (MP) [58]. Skuteczność zastosowania MP w celu odwrócenia działania leków przeciwplateletowych u chorych z krwotokiem mózgowym nie jest aktualnie znana. Odpowiedzi na to pytanie powinno niebawem dostarczyć prospektywne badanie z randomizacją PATCH (ang. *Platelet Transfusion in*

Cerebral Haemorrhage) [53] oceniające, czy zastosowanie MP u chorych z krwotokiem mózgowym przyjmujących leki przeciwplateletowe w chwili wystąpienia incydentu zmniejsza ryzyko niepomyślnego rezultatu odległego.

Pytanie 3.: Gdzie leczyć pacjenta z ostrym zawałem mięśnia sercowego powikłanym świeżym udarem niedokrwiennym mózgu?

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, każdy pacjent ze świeżym udarem mózgu powinien być leczony w wyspecjalizowanej jednostce prowadzącej leczenie chorych z udarami mózgu [57, 59, 68]. W Polsce od ponad 10 lat tworzona jest w tym celu sieć specjalistycznych oddziałów udarowych [69]. Niestety, aktualnie brak jest szczegółowych rekomendacji dotyczących postępowania u chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego powikłanym świeżym udarem mózgu, dlatego w tych szczególnych przypadkach postępowanie powinno być prowadzone indywidualnie, zależnie od stanu chorego. Najbardziej celowe wydaje się prowadzenie terapii w ośrodku dysponującym zarówno oddziałem udarowym, jak i wyspecjalizowaną jednostką leczenia zawałów serca. Ponieważ znaczny odsetek udarów niedokrwiennych mózgu powstaje na skutek zatorów sercowo-pochodnych, każde referencyjne centrum leczenia udarów mózgu zatrudnia kardiologa lub internistę z doświadczeniem kardiologicznym bądź dysponuje stałą możliwością konsultacji kardiologicznej oraz wykonania specjalistycznych badań diagnostycznych i procedur kardiologicznych [68]. Jeśli udar niedokrwienny mózgu wystąpił równocześnie z zawałem mięśnia serca, a od początku objawów udaru nie upłynęło 4,5 godz., to zgodnie z aktualną rejestracją rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *recombined tissue plasminogen activator* – rt-PA) w Polsce (Actilyse®, Boehringer-Ingelheim, Niemcy) [70], leczenie udaru powinno odbywać się na oddziale udarowym. Ostry zawał mięśnia serca nie jest przeciwwskazaniem do tej formy leczenia w udarach, a ponadto leczenie zawału serca z zastosowaniem rt-PA również nie jest przeciwwskazane u chorych ze świeżym udarem mózgu, jeśli od wystąpienia objawów udaru upłynęło mniej niż 4,5 godz. [70]. Zarówno chorzy leczeni trombolitycznie, jak i pacjenci leczeni zachowawczo wymagają interdyscyplinarnej opieki, zapewniającej optymalizację leczenia. Taką możliwość powinny zapewnić wyspecjalizowane ośrodki z dostępnymi zaawansowanymi procedurami diagnostyczno-terapeutycznymi, zarówno neurologicznymi, jak i kardiologicznymi. Wszelkie inne zabiegowe formy terapii udarów mózgu, np. tromboliza dotętnicza czy trombektomia wewnątrz-naczyniowa, stanowią obecnie leczenie eksperymentalne i powinny być stosowane w warunkach nadzorowanych badań klinicznych w neurologicznych centrach leczenia interwencyjnego.

Podsumowanie

- Leczenie każdego chorego z udarem mózgu powinno odbywać się na oddziale udarowym pod opieką neurologa.

- Brak wytycznych odnośnie stosowania leczenia neuroprotekcijnego po udarze mózgu.
- Chorzy stosujący DAPT po ostrym incydencie wieńcowym stanowią znikomy procent chorych z krwawieniem wewnątrzczaszkowym.

W artykule wykorzystano fragmenty wykładu wygłoszonego podczas XVIII Międzynarodowej Konferencji Kardiologicznej „Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób serca, płuc i naczyń”, Zabrze, 4 czerwca 2011; Sesja plenarna IV: „Leczenie krwawień u chorych z OZW – problem interdyscyplinarny; Pytania do neurologa”.

Piśmiennictwo

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults – United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 120-125.
- Kochanek KD, Smith BL, Xu J, Murphy SL, Miniño AM, Kung H-C. Deaths: preliminary data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 59: 1-51.
- Wright IS, Marple CD, Beck DF. Anticoagulant therapy of coronary thrombosis with myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1948; 138: 1074-1079.
- Assessment of short-anticoagulant administration after cardiac infarction. Report of the Working Party on Anticoagulant Therapy in Coronary Thrombosis to the Medical Research Council. *Br Med J* 1969; 1: 335-342.
- Drapkin A, Merskey C. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. Relation of therapeutic benefit to patient's age, sex, and severity of infarction. *JAMA* 1972; 222: 541-548
- Anticoagulants in acute myocardial infarction. Results of a cooperative clinical trial. *JAMA* 1973; 225: 724-729.
- Thompson PL, Robinson JS. Stroke after acute myocardial infarction: relation to infarct size. *Br Med J* 1978; 2: 457-459.
- Komrad MS, Coffey CE, Coffey KS, McKinnis R, Massey EW, Califf RM. Myocardial infarction and stroke. *Neurology* 1984; 34: 1403-1409.
- Behar S, Tanne D, Abinader E, Agmon J, Barzilai J, Friedman Y, Kaplinsky E, Kauli N, Kishon Y, Palant A, et al. Cerebrovascular accident complicating acute myocardial infarction: incidence, clinical significance and short- and long-term mortality rates. The SPRINT Study Group. *Am J Med* 1991; 91: 45-50.
- Saczynski JS, Spencer FA, Gore JM, Gurwitz JH, Zarzebski J, Lessard D, Goldberg RJ. Twenty-year trends in the incidence of stroke complicating acute myocardial infarction: Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2104-2110.
- Moore T, Eriksson P, Stegmayr B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. A population-based study. *Stroke* 1997; 28: 762-767.
- Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000; 31: 1802-1811.
- Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Third edition ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 1998.
- Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008; 55: 363-389.
- Gelmers HJ, Gorter K, de Weerd CJ, Wiezer HJ. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 203-207.
- Albers GW, Atkinson RP, Kelley RE, Rosenbaum DM. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. Dextrorphan Study Group. *Stroke* 1995; 26: 254-258.
- Olney JW. Neurotoxicity of NMDA receptor antagonists: an overview. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30: 533-540.
- Grotta J, Clark W, Coull B, Pettigrew LC, Mackay B, Goldstein LB, Meissner I, Murphy D, LaRue L. Safety and tolerability of the glutamate antagonist CGS 19755 (Selfotel) in patients with acute ischemic stroke. Results of a phase IIa randomized trial. *Stroke* 1995; 26: 602-605.
- Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC Jr, Levin B, Ordonneau P, Phillips SJ, Rundek T, Snipes RG, Thompson JL; Glycine Antagonist in Neuroprotection Americas Investigators. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1719-1728.
- Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, Orgogozo JM, Whitehead J. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. GAIN International Investigators. *Lancet* 2000; 355: 1949-1954.
- Elting JW, Sulter GA, Kaste M, Lees KR, Diener HC, Hommel M, Versavel M, Teelken AW, De Keyser J. AMPA antagonist ZK200775 in patients with acute ischemic stroke: possible glial cell toxicity detected by monitoring of S-100B serum levels. *Stroke* 2002; 33: 2813-2818.
- Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, Franke CL, van Erven PM, Ashwood T, Claesson L. Clomethiazole acute stroke study (CLASS): results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. *Stroke* 1999; 30: 21-28.
- Lodder J, van Raak L, Hilton A, Hardy E, Kessels A; EGASIS Study Group. Diazepam to improve acute stroke outcome: results of the early GABA-Ergic activation study in stroke trial. a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 120-127.
- Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hårdemark HG, Wasiewski WW; Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 588-600.
- Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U; SAINT II Trial Investigators. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-571.
- A randomized trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). The RANTTAS Investigators. *Stroke* 1996; 27: 1453-1458.
- Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, Yasuhara H. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke* 1998; 29: 12-17.
- Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 222-229.
- Westermaier T, Zausinger S, Baethmann A, Schmid-Elsaesser R. Dose finding study of intravenous magnesium sulphate in transient focal cerebral ischemia in rats. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 525-532.
- Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T, Fujishima M, Sakuma A. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988; 19: 211-216.
- Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology* 2001; 57: 1428-1434.
- Krams M, Lees KR, Hacke W, Grieve AP, Orgogozo JM, Ford GA; ASTIN Study Investigators. Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK-279,276 in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2543-2548.
- Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke. I. Results in the total patient population. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke* 1987; 18: 691-699.
- Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial. Italian Acute Stroke Study Group. *Lancet* 1988; 1: 318-321.
- Hemmen TM, Lyden PD. Induced hypothermia for acute stroke. *Stroke* 2007; 38: 794-799.
- Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke – II: neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke* 2006; 37: 2107-2114.
- Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, Tamariz D. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke – I: Physiological responses and safety results. *Stroke* 2006; 37: 2100-2106.
- Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S; FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke* 2004; 35: e106-108.
- Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1: 36-45.
- Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta JC, Ashwood TJ, Hårdemark HG, Svensson HH, Rodichok L, Wasiewski WW, Ahlberg G; CHANT Trial Investigators. Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial. *Stroke* 2007; 38: 2262-2269.
- Selim M. Deferoxamine mesylate: a new hope for intracerebral hemorrhage: from bench to clinical trials. *Stroke* 2009; 40 (3 Suppl): S90-1.

42. Schaden E, Kozek-Langenecker SA. Direct thrombin inhibitors: pharmacology and application in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1127-1137.
43. Kitaoka T, Hua Y, Xi G, Hoff JT, Keep RF. Delayed argatroban treatment reduces edema in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 3012-3018.
44. Zhao X, Song S, Sun G, Strong R, Zhang J, Grotta JC, Aronowski J. Neuroprotective role of haptoglobin after intracerebral hemorrhage. *J Neurosci* 2009; 29: 15819-15827.
45. Wagner KR, Hua Y, de Courten-Myers GM, Broderick JP, Nishimura RN, Lu SY, Dwyer BE. Tin-mesoporphyrin, a potent heme oxygenase inhibitor, for treatment of intracerebral hemorrhage: in vivo and in vitro studies. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2000; 46: 597-608.
46. Chu K, Jeong SW, Jung KH, Han SY, Lee ST, Kim M, Roh JK. Celecoxib induces functional recovery after intracerebral hemorrhage with reduction of brain edema and perihematomal cell death. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 926-933.
47. Sinn DL, Chu K, Lee ST, Song EC, Jung KH, Kim EH, Park DK, Kang KM, Kim M, Roh JK. Pharmacological induction of heat shock protein exerts neuroprotective effects in experimental intracerebral hemorrhage. *Brain Res* 2007; 1135: 167-176.
48. Mayne M, Fotheringham J, Yan HJ, Power C, Del Bigio MR, Peeling J, Geiger JD. Adenosine A2A receptor activation reduces proinflammatory events and decreases cell death following intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2001; 49: 727-735.
49. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem* 2002; 80: 589-597.
50. Thies R, Weis J, Krings T, Barreiro S, Yakisikli-Alemi F, Gilsbach JM, Rohde V. Addition of intravenous N-methyl-D-aspartate receptor antagonists to local fibrinolytic therapy for the optimal treatment of experimental intracerebral hemorrhages. *J Neurosurg* 2007; 106: 314-320.
51. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim J, Kim EH, Kim SJ, Sinn DL, Ko SY, Kim M, Roh JK. Memantine reduces hematoma expansion in experimental intracerebral hemorrhage, resulting in functional improvement. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 536-544.
52. Grasso G, Graziano F, Sfacteria A, Carletti F, Meli F, Maugeri R, Passalacqua M, Certo F, Fazio M, Buemi M, Iacopino DG. Neuroprotective effect of erythropoietin and darbepoetin alfa after experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 2009; 65: 763-769.
53. de Gans K, de Haan RJ, Majoie CB, Koopman MM, Brand A, Dijkgraaf MG, Vermeulen M, Roos YB; PATCH Investigators. PATCH: platelet transfusion in cerebral haemorrhage: study protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. *BMC Neurol* 2010; 10: 19.
54. Tapia-Perez H, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG, Rodríguez-Leyva I, Gonzalez-Aguirre D, Gordillo-Moscoso A, Chalita-Williams C. Use of statins for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: results of a pilot study. *Cen Eur Neurosurg* 2009; 70: 15-20.
55. Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 434-451.
56. Kellner CP, Connolly ES Jr. Neuroprotective strategies for intracerebral hemorrhage: trials and translation. *Stroke* 2010; 41 (10 Suppl): S99-102.
57. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijidicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
58. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messé SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-2129.
59. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
60. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE; CHANT Investigators. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology* 2009; 72: 1397-1402.
61. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
62. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
63. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121: 2575-2583.
64. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337.
65. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.
66. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
67. Flower O, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 106-114.
68. Alberts MJ, Latchaw RE, Jagoda A, Wechsler LR, Crocco T, George MG, Connolly ES, Mancini B, Prudhomme S, Gress D, Jensen ME, Bass R, Ruff R, Foell K, Armonda RA, Emr M, Warren M, Baranski J, Walker MD; Brain Attack Coalition. Revised and updated recommendations for the establishment of primary stroke centers: a summary statement from the brain attack coalition. *Stroke* 2011; 42: 2651-2665.
69. Sarzyńska-Długosz I, Skowrońska M, Członkowska A. Development of the stroke unit network in Poland – current status and future requirements. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41: 107-112.
70. http://www.boehringer-ingenheim.pl/content/dam/internet/opu/pl_PL/documents/medical/Actilyse%20PIL%20dated%2015.07.2010.pdf. 2010. Accessed: 19 Sep 2011; Available from: http://www.boehringer-ingenheim.pl/produkty/leki_na_recepte.html.