

INTRAKRANIÁLNÍ KRVÁCENÍ JAKO KOMPLIKACE PERIFERNÍ LOKÁLNÍ TROMBOLÝZY A NÁSLEDNÉ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

INTRACRANIAL BLEEDING AS COMPLICATION OF PERIPHERAL LOCAL THROMBOLYSIS AND SUBSEQUENT ANTICOAGULATION TREATMENT

kazuistika

Antonín Krajina¹
Vendelín Chovanec¹
Radovan Malý²
Miroslav Lojík¹
Jan Raupach
Ivo Šteiner³
Iva Hrubá²
Ondřej Renc¹
Svatopluk Řehák⁴

¹Radiologická klinika LF a FN Hradec Králové

²I. interní klinika LF a FN Hradec Králové

³Fingerlandův ústav patologie LF a FN Hradec Králové

⁴Neurochirurgická klinika LF a FN Hradec Králové

Přijato: 15. 4. 2009.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Antonín Krajina
Radiologická klinika LF UK a FN
500 05 Hradec Králové
e-mail: krajina@fnhk.cz

SOUHRN

Krajina A, Chovanec V, Malý R, Lojík M, Raupach J, Šteiner I, Hrubá I, Renc O, Řehák S. Intrakraniální krvácení jako komplikace periferní lokální trombolýzy a následné antikoagulační léčby

Intrakraniální krvácení je nejobávanějším rizikem trombolytické léčby z důvodu vysoké mortality a vysokého nebezpečí invalidizace, které jsou spojeny s touto komplikací. Ačkoli je za krvácivé komplikace zodpovědná systémová fibrinolýza následující po trombolýze, možnost mozkového krvácení je předurčena řadou faktorů, jako je vysoký věk, nekontrolovaný či chronicky vysoký krevní tlak, srdeční onemocnění, hyperglykémie, nízká tělesná hmotnost, předchozí cévní mozková příhoda, delší léčebné okno či vyšší dávka trombolytika. Autoři prezentují pět případů intrakraniálního krvácení. Dva z těchto případů byli nemocní s maligním onemocněním, které nebylo rozpoznáno u jednoho z nich, jeden pacient s chronickou ledvinovou nedostatečností zakrvácel z důvodu předávkování během antikoagulační léčby a u jednoho pacienta se vyvinulo subarachnoidální krvácení z částečně trombózaného kalcifikovaného vakovitého aneurysmatu mozkové tepny. U posledního nemocného nebyla nalezena žádná přímá příčina vícečetného krvácení do mozku a mozečku.

Klíčová slova: komplikace, trombolýza, trombóza.

SUMMARY

Krajina A, Chovanec V, Malý R, Lojík M, Raupach J, Šteiner I, Hrubá I, Renc O, Řehák S. Intracranial bleeding as complication of peripheral local thrombolysis and subsequent anticoagulation treatment

Intracranial hemorrhage is the most dreaded risk of thrombolytic therapy because of the high mortality and disability rates associated with this complication. Although systemic fibrinolysis after thrombolysis is responsible for hemorrhagic complications, many factors are implicated in predisposition to cerebral hemorrhage such as old age, uncontrolled or chronic hypertension, history of cardiac disease, hyperglycemia, patients with small body mass, previous stroke, longer therapeutic treatment window, higher thrombolytic dose. Authors present five cases of the intracranial bleeding. Two of them were patients with malignant disease which was not diagnosed in one of them, one patient with chronic renal insufficiency suffered from hemorrhage due to anticoagulation overdose, and one patient had acute subarachnoid hemorrhage from partially thrombosed calcified saccular aneurysm. There was no single cause found of multilocal intracerebral and intracerebellar hemorrhages in the last patient.

Key words: complications, thrombolysis, thrombosis.

Léčba žilní a arteriální trombózy a embolie trombolýzou (TL) je úspěšně používána při akutní arteriální i žilní končetinové ischemii, akutním infarktu myokardu, masivní plicní embolizaci, akutní ischemické cévní mozkové příhodě a trombóze viscerálních žil (1). Účinnost trombolýtika vzrůstá do určité míry s jeho koncentrací, a proto trombolýtikum podáváme lokálně perkutánně zavedeným katétre. Tento způsob TL je nejčastěji využíván při akutní ischemii tepen dolních končetin a akutní a subakutní trombóze žil dolních končetin (2–4).

Na našem oddělení je ročně prováděno zhruba 60 intraarteriálních a 20 žilních TL na dolních končetinách. Technika metody spočívá v zavedení katétru do místa trombózy a v lokálním podávání tkáňového plazminového aktivátoru (rtPA) v dávce 0,5–1,5 mg/h a současně heparinizaci nefrakcionovaným heparinem v bolusu na počátku výkonu 5000 j a v udržování APTT maximálně 2× prodlouženého. Nemocný je sledován na JIP. Druhý den nebo maximálně po 12 hodinách je prováděna kontrola angiografií. Lokální TL je co možná nejvíce podpořena mechanickou rekanalizací použitím perkutánní aspirační trombektomie (hlavně u intraarteriálních výkonů) (5), balonkovou angioplastikou a implantací stentů do rezistentních stenóz.

Intrakraniální krvácení je nejzávažnější komplikací TL. Jeho výskyt u různých typů periferních TL se pohybuje v rozsahu 0,4–3 % (1, 2, 6–9). Nejčastěji se jedná o intracerebrální hematom, který má špatnou prognózu. Intracerebrální hemoragie po TL u akutních ischemických cévních mozkových příhod má výskyt vyšší 6–10 % (10, 11). Na jejím vzniku se vedle heparinizace a trombolýtika podílí i ischemie mozkové tkáně.

S cílem upozornit na tuto komplikaci a analyzovat možné příčiny uvádíme pět kazuistik nemocných léčených periferní lokální TL pro trombózu žil dolních a horních končetin a akutní tepennou ischemii dolní končetiny.

KAZUISTIKA 1

Muž, 23 let, kuřák prodělal 8. 8. 2002 úraz na skateboardu s rupturou adduktoru levého stehna; 7. 9. se u něj objevil otok levé dolní končetiny a 10. 9. měl ataku dušnosti s pleuritickou bolestí a nevýznamnou hemoptýzou. Plicní embolie byla diagnostikována ve spádové nemocnici pomocí perfuzního skenu a spirálního CT. Byl nasazen warfarin a nemocný byl 27. 9. propuštěn na vlastní žádost domů; 3. 10. se opět objevila bolest a otok levé dolní končetiny se zarudnutím; 13. 10. byl zaveden filtr do dolní duté žíly z pravé femorální žíly. Vzhledem k INR 1,8 a epistaxi vzniklou předešlou noc byla provedena mechanická fragmentace trombu pomocí Trerotolova zařízení (PTD, Arrow, USA) v levé v. iliaca communis a externa s částečným efektem a nemocný byl dále heparinizován. Pro retrombózu následný den byla zavedeným katétre zahájena lokální TL v dávce 1,5 mg rtPA/h (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Německo), která byla ukončena následným dnem 15. 10. se zprůchodněním iliakofemorálních žil.

Nemocný přichází opět 6. 11. (po 3 týdnech) s bolestí v pravém hypogastriu a ultrazvukové vyšetření prokazuje trombózu obou iliackých žil a hlubokého žilního systému obou dolních končetin. 7. 11. byly z pravé femorální žíly zavedeny katetry a zahájena lokální TL v dávce celkem 2 mg rtPA na hodinu. Při kontrole následující den byl obnoven tok v obou iliackých žilách s reziduálním trombem v dolní duté žíle u kaválního fil-

tru. TL byla ukončena s tím, že nemocný bude heparinizován tak, aby APTT bylo 2–3× delší a katetry byly vytaženy v odpoledních hodinách. Byla doporučena warfarinizace a vzhledem k opakovaným flebotrombózám diagnostika trombofilního stavu.

Nemocný 11. 11. upadl časně ráno do bezvědomí a byl resuscitován a CT prokázalo intracerebrální hematom 7 cm temporálně vlevo s tentoriální hernií. Neurochirurgický zákrok nebyl indikován a nemocný ve večerních hodinách umírá.

Pitva prokázala málo diferencovaný adenokarcinom horního laloku levé plic s metastázami do mediastinálních uzlin, do plic a pravé nadledviny. Nemocný byl demonstrován na klinicko-patologické konferenci jako nepoznaný (na snímku plic přehlédnutý též pro sumaci s elektrodou EKG) bronchogenní karcinom u mladého muže s paraneoplastickým trombofilním stavem (12).

KAZUISTIKA 2

Žena, 46 let, přišla s iliakofemorální flebotrombózou vlevo. V anamnéze měla karcinom děložního čípku diagnostikovaný v září 2006 a léčený radioterapií a chemoterapií. V důsledku této léčby měla strikturu obou ureterů s hydronefrózou vyžadující oboustrannou drenáž.

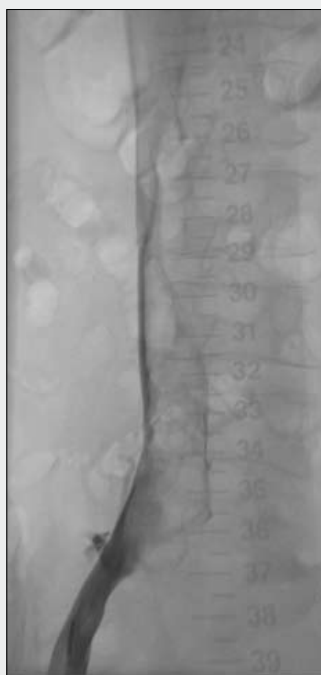
Po prvotním odmítnutí TL ze strany sloužícího intervenčního radiologa kvůli malignímu onemocnění v anamnéze, bylo po 2 dnech heparinizace s nelepším se klinickým stavem na indikačním angiologickém semináři rozhodnuto o provedení lokální TL. Ta byla zahájena 16. 8. 2007 dávkou 0,25 mg rtPA na 1 hodinu s heparinizací tak, aby APTT bylo 2× delší. Následující den byl dopoledne zaveden kavální filtr a provedena balonková angioplastika tuhé stenózy levé zevní iliacké žíly. Při dilataci nemocná pociťovala bolest. Dávka rtPA byla pak zvýšena na 1 mg na 1 hodinu. Při kontrole večer provedena opět balonková angioplastika a katétr byl posunut do levé v. femoralis, kam bylo podáváno 0,25 mg rtPA na hodinu. Současně byl podáván heparin ve stejné dávce.

Následující den, tedy 2 dny od začátku infuze došlo k poruše vědomí a CT prokázalo rozsáhlý intracerebrální hematom, který nebyl indikován k chirurgické léčbě. Nemocná umírá po dvou dnech.

KAZUISTIKA 3

Muž, 56 let, přišel s otokem pravé horní končetiny na podkladě trombózy v. subclavia a axillaris. Nemocný měl renální insuficienci při chronické pyelonefritidě, pro kterou byl pravidelně dialyzován. Měl opakované transplantace ledviny v roce 1990 a 1997. V roce 1999 prodělal ischemickou cévní mozkovou příhodu z povodí levé a. carotis interna.

Nemocný měl otok pravého zápěstí od dubna 2007; 24. 7. 2007 a 31. 7. 2007 měl chirurgickou úpravu pístěle pro hemodialýzu s resekci žilní ektazie a zrušením arteriovenózního zkratu. Po těchto výkonech však došlo k progresi otoku. 10. 8. 2007 byl z kubitální žíly zaveden katétr k infuzi rtPA do oblasti trombózy ve vena axillaris v dávce 0,5 mg/h. Zároveň byl podáván heparin tak, aby APTT bylo 2× delší. Infuze trvala celkem 18 hodin, po které došlo ke zprůchodnění žil. Dále



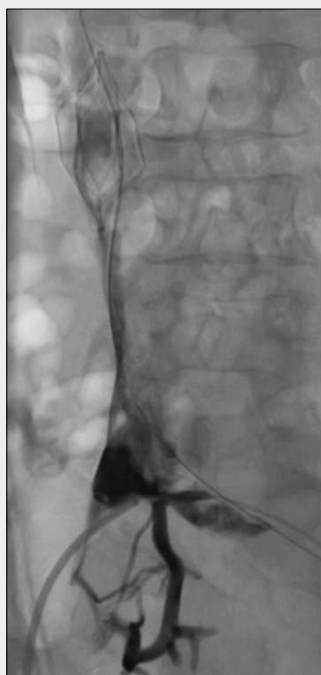
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



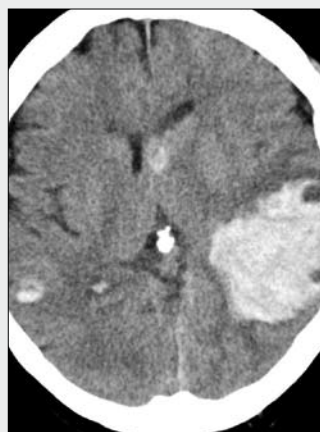
▲ Obr. 1C



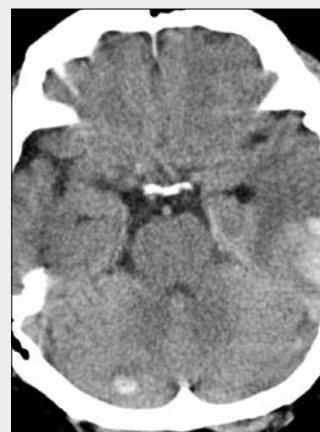
▲ Obr. 1D



▲ Obr. 1E



▲ Obr. 1F



▲ Obr. 1G

Obr. 1A. 66letá žena (kazuistika 4) s vlajícím trombem v dolní duté žíle; B – flebografie prokazuje obtékaný trombus ve femorální žíle; C – kontrolní flebografie prokazuje uzavěr společné iliacké žíly po 16 hodinách TL; D – tromby v dolní duté žíle přetrvávají; E – bylo rozhodnuto pokračovat v TL; F – CT vyšetření provedené po vzniku afázie a pravostranné hemiparézy následující den ráno prokázala rozsáhlý hematom v temporální laloku vlevo a další malé subependymálně vlevo a temporálně vpravo; G – rovněž v obou mozečkových hemisférách jsou malé hematomy subkortikálně

Fig. 1A. 66year old woman (Case 4) with floating thrombus in the inferior vena cava; B – venogram revealed intraluminal thrombus in the femoral vein; C – follow-up venogram after 16 hours of local thrombolysis revealed occlusion of the common iliac vein; D – the thrombi in the inferior vena cava persisted; E – the local thrombolysis was continued; F – CT scan performed after the patient became aphasic and hemiparetic on the right side the following morning revealed huge hematoma in the left temporal lobe and another small hematomas subependymally on the left and temporally on the right; G – there were also small hematomas in the both cerebellar hemispheres

byl doporučen nízkomolekulární heparin v terapeutické dávce (laboratorně měl test na anti Xa v normě) a warfarinizace. Heparinizace měla být ukončena při dosažení účinného INR. 13. 8. 2007 byla nemocnému ordinována dávka 10 mg warfarin, dále pak 5 mg na den. Nemocný byl propuštěn 14. 8.; 15. 8. byl nalezen v bezvědomí, CT prokázalo hematom 6 × 6 × 8 cm parietotemporálně vlevo a čtyřkomorový hydrocefalus. V době zakrvácení bylo INR 3,3, APTT 1,13 a trombocyty 440. Nemocný zemřel 16. 8. 2007.

KAZUISTIKA 4

Obézní žena, 66 let, s otokem a flegmazií levé dolní končetiny byla od 20. 6. 2008 léčena nízkomolekulárním heparinem bez klinického zlepšení. Ultrazvukovým a gynekologickým vyšetřením bylo vyloučeno maligní gynekologické onemocnění. Dále zjištěn vlající trombus v dolní duté žíle (obr. 1A). 2. 7. 2008 byla přeložena do naší nemocnice s cílem zavést kavální filtr a provést lokální TL.

Z obou třísel byly zavedeny katétry, v levém třísele i pro-
grádně do v. femoralis (obr. 1B). Po zavedení filtru do dolní
duté žíly subrenálně z pravé femorální žíly bylo doporučeno
podávat třemi katétry umístěnými v levostranných iliakofe-
morálních žilách ve třech úrovních celkem 1,5 mg rtPA na ho-
dinu. Současně byla doporučena heparinizace tak, aby APTT
bylo 2× delší s kontrolou APTT po 6 hodinách. Nemocná byla
odeslána 2. 7. 2008 v 16 hodin na JIP. 3. 7. 2008 v dopoledních
hodinách byla provedena kontrola nástřikem žil kontrastní
látkou. Femorální žíla byla bez trombů, ale se stagnací kon-
trastní látky, protože v. femoralis communis byla uzavřena
trombou. V. iliaca externa byla průchodná s tokem do v. iliaca
interna, v. iliaca communis uzavřena (obr. 1C) a v dolní duté
žile byl nástěnný obtékaný trombus (obr. 1D). Bylo doporuče-
no pokračovat lokálními podáváním rtPA do dvou úrovní po
0,5 mg/h se stejnou heparinizací a kontrolou koagulace po 6
hodinách.

Nemocná měla další kontrolu téhož dne ve 21 hodin pro
krvácení z místa zavedení katétru vlevo, po které bylo podá-
vání rtPA dočasně zastaveno. Proto byly katétry vyměněny za
větší a zároveň provedena dilatace v. iliaca communis 15mm
balonkem a v. femoralis communis 12mm balonkem. Pro ma-
sivní trombózu v soutoku společných iliackých žil byl prove-
den pokus o aspirační trombektomii 12F katétre, který měl
zcela minimální efekt. Bylo doporučeno do tří úrovní podávat
po 0,5 mg rtPA na hodinu a stejná heparinizace (obr. 1E).

U nemocné následující den (4. 7. 2008) okolo 6. hodiny
ranní se rozvinula fatická porucha a později i pravostran-
ná hemiparéza. Infuze rtPA byla přerušena a CT prokázalo
hematom o průměru 55 mm temporoooccipitálně vlevo s pe-
rifokálním edémem zasahujícím frontodorzálně a do bazál-
ních ganglií (obr. 1F). V návaznosti na tento hematom byla
subependymálně v levé postranní komoře další hemoragie.
Středočárové struktury jevíly přesun o 5 mm doprava. Dále
byly prokázány v obou mozečkových hemisférách symetrické
hemoragie 8–10 mm s perifokálním edémem (obr. 1G). Ne-
mocná byla přeložena na neurochirurgickou JIP s kolísavým
stavem vědomí, těžkou pravostrannou hemiparézou a smíše-
nou fatickou poruchou. Následující léčba byla antiedematóz-
ní, odsátí hematomu nebylo indikováno. Po 4 dnech přelože-
na na spádové oddělení k rehabilitaci.

Při kontrole po 4 měsících je plně orientovaná, zcela sobě-
stačná, dolní končetiny neotékají a nemá v nich bolesti, užívá
nízkomolekulární heparin (Clexane, Sanofi Aventis, Francie)
v preventivní dávce (0,4 ml na den).

KAZUISTIKA 5

Muž, 57 let, (váha 80 kg) byl přijat v odpoledních hodinách
29. 7. 2008 s chladnou levou dolní končetinou. V roce 1996
měl proveden aortobifemorální bypass, v roce 2006 pro akut-
ní trombózu byla vlevo provedena chirurgická trombektomie
a bypass byl protažen kaudálně na iliakofemorální.

Po přijetí v 19 hod. byly zavedeny z levého třísla katétry
(obr. 2A, B) a po podání 3 mg rtPA do trombu jako bolus byl
nemocný odeslán na JIP k infuzi 1 mg rtPA/hod. (do dvou
úrovní po 0,5 mg/h). Heparinizace měla udržovat APTT ma-
ximálně 2× prodloužený. Následující den (30. 7. 2008) v 10
hodin dopoledne při angiografické kontrole (po vykapání
13 mg rtPA) provedena balonková angioplastika popliteální

tepny pro difuzní stenózu a vzhledem k reziduálnímu trombu
v levém třísele v místě zavedení katétru (obr. 2C) bylo pokračo-
váno v infuzi 1 mg rtPA/h s plánem do 18 hodin.

Ve 14 hodin téhož dne nemocný pocítil bolest hlavy a byl
spavý. CT vyšetření prokázalo subarachnoidální krvácení
(SAK) (Fisher 3) s více krve přítomné v levé Sylviově fisuře.
Dále skořápkovitou kalcifikaci asi 2 cm velkou vlevo bazálně
v blízkosti úseku M1 a. cerebri media (obr. 2D). Následná ka-
tetizační angiografie provedená u uměle ventilovaného ne-
mocného prokázala asi 4 mm vakovité aneuryzma proximální
a. cerebri media se sekundárním vakem. V témže sezení pro-
vedena endovaskulární výplň aneuryzmatu odpoutatelnými
spirálami (obr. 2E, F) a nadále intubovaný nemocný byl ode-
slán k chirurgické trombektomii z levého třísla.

O den později (31. 7. 2008) byl nemocný extubován, ale pro
zhoršenou oxygenaci a rozvoj pneumonie byl opět intubován,
provedena tracheostomie. Následující 3 týdny přetrvával stav
dezorientace, bez lokálního neurologického deficitu a těžkým
organickým psychosyndromem byl přeložen 25. 8. 2008 do
spádové nemocnice (obr. 2G). Při kontrole po 4 měsících pře-
trvával organický psychosyndrom, má lehce nestabilní chůzi,
psychomotorické tempo je zpomaleno.

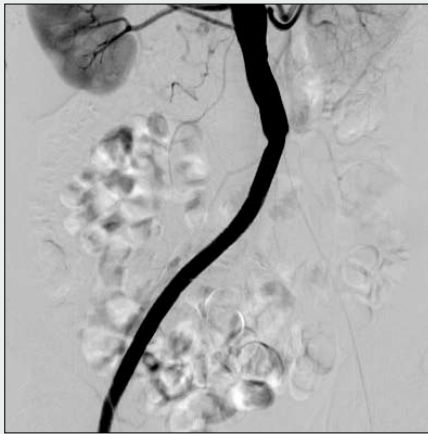
Nemocný přišel po 6 měsících s recidivou trombózy iliako-
femorálního bypassu vlevo. Byl léčen chirurgicky. V té době
byl již bez známek organického psychosyndromu.

DISKUSE

V předložených pěti případech byly nepochybně systémové
(celkové) účinky TL a následně antikoagulační léčby hlavní
příčinou vzniku intrakraniálních krvácení. Je však třeba vzít
v úvahu i další faktory, které se jednotlivě či v souhrně podílely
různou měrou na vzniku krvácení.

Dva z nemocných měli maligní onemocnění. U obou ne-
byly histologicky prokázány známky mikrometastáz v mozku
a ani známky hemoragické diatézy. Oba nemocní (kazuistika 1
a 2) byli nízkého věku (23 a 46 let). První nemocný měl nepo-
znatý adenokarcinom plic s diseminací, druhá nemocná měla
dlaždicobuněčný karcinom dělohy, který byl v době krvácení
bez známek aktivity a jeden rok po radikální léčbě. U obou
těchto nemocných lze vysvětlit vznik flebotrombóz trombo-
filním stavem, který doprovází některá nádorová onemocnění
a byl popsán již v roce 1865 Trousseauem (13). Na druhou
stranu je třeba vzít v úvahu i možnou přítomnost krvácivých
stavů u nemocných s maligním onemocněním, které může být
v důsledku trombocytopenie, trombocytopenie a poruchy srá-
žení na podkladě tvorby, konzumpce či aktivace bílkovinných
faktorů hemostázy. U ženy po radiační terapii lze spatřovat
ještě další příčinu flebotrombózy na podkladě venostázy při
poradiační stenóze v. iliaca externa. Flebotrombóza u této ne-
mocné byla vázána jen na žilní systém této končetiny, zatímco
u prvního nemocného probíhala tvorba trombů opakovaně
a difuzně (na obou dolních končetinách).

Ze souboru všech našich 120 nemocných léčených žilní TL
bylo maligní onemocnění prokázáno v 7,5 % a z toho v polo-
vině případů nebylo maligní onemocnění rozpoznáno v době
trombolýzy (nediagnostikovaný karcinom), což byl i případ
našeho prvního nemocného s přehlédnutým ložiskem karci-
nomu na snímku plic.



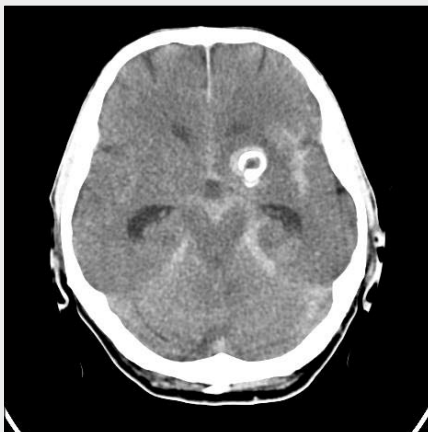
▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



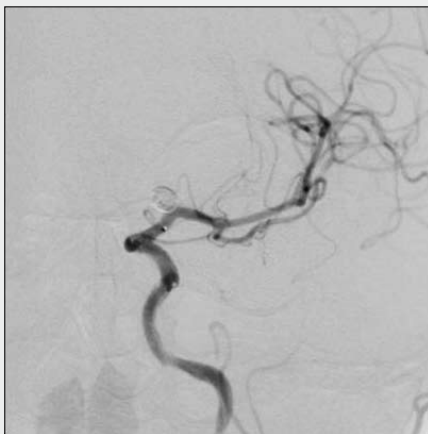
▲ Obr. 2C



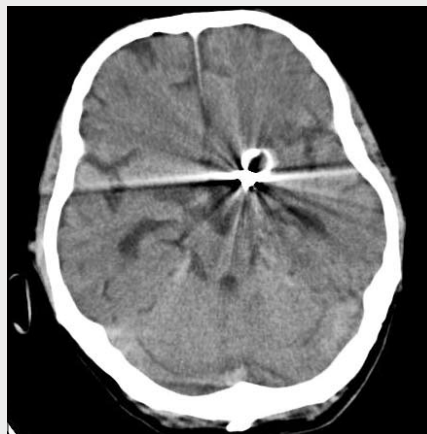
▲ Obr. 2D



▲ Obr. 2E



▲ Obr. 2F



▲ Obr. 2G

Obr. 2A. 57letý muž s akutní trombózou levostranného iliakofemorálního bypassu; B – kolaterálami se plní levá a. femoralis profunda; C – kontrolní arteriografie po lokální infuzi trombololytika následující den prokazuje zprůchodněný bypass. V místě zavedení katétrů v levém třísele přetrvávají tromby, proto rozhodnuto v pokračování TL do odpoledne; D – ve 14 hodin se u nemocného vyvinuly bolesti hlavy a stává se somnolentní. Provedené CT prokazuje SAK a skořápkovitou kalcifikaci; E – levostranný karotický angiogram proveden pro neklid v intubační anestezii prokázal vakovité aneurysma a. cerebri media se sekundárním vakem; F – na závěr angiografie provedeno endovaskulární ošetření; G – kontrolní CT s odstupem 1 měsíce prokazuje kovovou výplň v těsném sousedství s kalcifikací

Fig. 2A. 57year old man with acute thrombosis of the left iliofemoral bypass; B – the left profunda was opacified via collaterals; C – the follow-up arteriogram performed after local thrombolysis following day revealed patent bypass. There was persisted thrombus at the level of the left groin around catheters. The local thrombolysis was therefore continued till the evening; D – sudden headache and somnolency developed in 2 p.m. The CT scan revealed SAH and egg shell calcification; E – the left side carotid angiogram done in general anesthesia because of motoric unrest showed saccular aneurysm of the middle cerebral artery with the secondary sac; F – the endovascular embolization of the sac was done at the end of diagnostic angiography; G – the follow-up CT scan in one month showed metallic filling of the sac in the vicinity to the calcification

Tab. 1. Základní data nemocných
Table 1. Patients' data

Nemocný	Věk (roky)	Váha (kg)	Délka TL (hod.)	Celkové množství rtPA (mg)	Čas intracerebrálního krvácení po TL (hod.)
1*	23	70	15**	24	72
2	46	54	48	21	během
3	56	66	18	11	84
4	66	87	37	47	během
5	57	80	19	22	během

*poslední TL

**bilaterální trombus – proto podáváno 2 mg rtPA/hod.

U nemocného v kazuistice 3 je možnou příčinou intrakraniálního krvácení spíše hypokoagulační stav navozený nízkomolekulárním heparinem při renální insuficienci. Délka infuze rtPA, objem trombu a dávka rtPA byly nejnižší (tab. 1).

Podmínkou extravazace krve do mozkové tkáně je porušení hematoencefalické bariéry (HEB). Permeabilita stěny kapilár je ovlivňována mnoha mediátory. Popis jejich vlivu přesahuje rámec této publikace. Mezi nejznámější faktory patří ischemie a přítomnost tumoru. Mezi další stavy s vyšším rizikem intracerebrální hemoragie patří mikroangiopatie (leukoaraiosis), jejíž četnost vzrůstá s věkem, hypertenzí, cukrovkou (14). Zvláště perforující tepny bývají postiženy lipohyalinózou s tvorbou miliárních mikroaneurysmat, ztrácejí možnost přirozené autoregulace, a možný další faktor podílející se na častém krvácení právě z povodí těchto tepen, zvláště u hypertoniců je, že odstupují kolmo z magistralních tepen a nejsou chráněny sérií větvení. Tento faktor mohl být přítomen u nemocného v kazuistice 3, kterému bylo 56 let a byl v chronickém dialyzačním programu mnoho let. Rozhodně však lze vyloučit postižení perforujících tepen u nemocných v kazuistikách 1, 2 a 4. Další možnou příčinou intracerebrální hemoragie může být sekundární amyloidóza, kterou lze vzhledem k věku vyloučit u všech čtyř nemocných s intracerebrálními hematomy.

Nicméně dva nemocní s maligním onemocněním a intracerebrálním krvácením při anebo po TL svědčí pro silnou spojitost. U těchto nemocných nebyly prokázány metastázy mozku a laboratorně ani porucha krevní koagulace.

U nemocné v kazuistice 4 nebyl nalezen žádný predisponující faktor. U ní se vyvinuly jako u jediné simultánně vícečetné intracerebrální hemoragie. Byl to zřejmě následek difuzního porušení HEB. Jiným mechanismem může být koagulopatie na podkladě zvýšení fibrinogendegradčních produktů (FDP), jejíž časný zvýšení (do 2 hodin) od počátku TL koreluje s častějším výskytem intracerebrálních hematomů a takového nemocného pak není doporučeno antikoagulovat (15). Tento test jsme u našich nemocných neprováděli.

Nejvíce zřejmý tak zůstává mechanismus vzniku SAK u nemocného, u kterého bylo prokázáno aneurysma úseku M1 a. cerebri anterior. Toto aneurysma bylo dle velikosti skořápkovité kalcifikace daleko větší než jeho dutina nalezená při angiografii. Předpokládáme, že TL došlo k rozpuštění trombu v dutině aneurysmatu. Tím mohlo dojít k náhlé změně toku a zvýšené turbulence ve vaku a vzniku sekundárního vaku s jeho rupturou.

V retrospektivních studiích lze v literatuře nalézt následující faktory vedoucí k častějšímu intrakraniálnímu krvácení u nemocných léčených TL a jsou to: užívání orálních anti-koagulací před hospitalizací, tělesná hmotnost nižší jak 70 kg

a věk nad 65 let ve studii 2469 nemocných léčených TL pro akutní infarkt myokardu. Tito nemocní byli v 73 % léčeni streptokinázou, zbytek pak urokinázou. Intrakraniální hemoragie byla pozorována u 1 % nemocných (1).

U nemocných léčených TL pro akutní plicní embolii bylo pozorováno intracerebrální krvácení u 3 % (8).

Ve studii zahrnující 470 nemocných léčených lokální TL pro flebotrombózu dolních končetin byly zaznamenány jen dvě krvácení (0,4 %), a to jedno fatální intracerebrální a jeden subdurální hematom (2).

Ve studii shrnující použití lokální TL u arteriální i žilní trombózy u 653 nemocných bylo zaznamenáno intrakraniální krvácení v 1,2 %, v 90 % bylo fatální. Častěji vzniklo po rtPA než po urokináze (7). Rovněž jiná trombololytika, která jsou zatím používána pouze ve studiích, prokázala nižší riziko krvácení než rtPA, např. tenectepláza. V běžné praxi v České republice lze momentálně použít pouze rtPA.

V prospektivní randomizované studii (STILE) pro arteriální ischemii měli nemocní s intrakraniální hemoragií významně nižší hladinu fibrinogenu ve srovnání s nemocnými, kteří nekrváceli (16).

Co se týče metodiky TL a jejího vlivu na vznik intracerebrálního krvácení, lze ovlivnit množství podávaného trombololytika a délku infuze. Zařazení mechanických prostředků k narušení a odstranění trombů (např. balonková angioplastika, mechanické rozmělnění trombů, jejich aspirace, včasné zavedení stentu do místa stenóz) vede ke zkrácení infuze rtPA, a tím i ke snížení rizika krvácivých komplikací všeobecně (3). V naší praxi vznik intrakraniálního krvácení po intraarteriální TL je daleko méně častý než u TL ileofemorálních trombů, a to přestože intraarteriální TL je prováděna 2–3× častěji. Vzhledem k objemu trombů v ileofemorálním žilním řečišti bývá obvykle dávka rtPA vyšší a délka infuze delší než u relativně menšího objemu trombů v artériích dolních končetin.

V literatuře je odhadováno, že u populace okolo 50 let věku může být aneurysma přítomno ve 2,5 %. Byl prokázán zvýšený výskyt intrakraniálních aneurysmat u jedinců s koronární aterosklerózou, a to zvláště u žen (17). Je pak otázka, zda cíleně nepátrat v anamnéze či pomocí CT po příznacích intrakraniálních aneurysmat před provedením TL.

V literatuře je popsána kazuistika 66leté ženy, u které vzniklo SAK po podání 100 mg rtPA pro akutní infarkt myokardu. SAK vzniklo 8 hodin po TL z aneurysmatu a. communicans anterior. Žena na krvácení zemřela (18). V další publikované kazuistice došlo u 50letého muže se SAK k masivní plicní embolizaci. Nemocnému bylo nejprve ošetřeno aneurysma endovaskulárně a plicní embolizace léčena mechanickou frag-

mentací a během dvou hodin bylo podáno ještě 90 mg rtPA bez opakovaného SAK (19).

Známé neprasklé intrakraniální aneuryzma je uvedeno mezi kontraindikacemi i.v. TL u léčby akutní ischemické cévní mozkové ischemie ve studii NINDS (10) a šest nemocných z celkem 36, u kterých byly léčeny trombolýzou trombotické intrakraniální komplikace po endovaskulárním ošetření intrakraniálních aneuryzmat při SAK zemřelo na opakované SAK, ve studii ISAT (20).

ZÁVĚR

Lokální podání rtPA je účinná metoda a bude využívána dle současného trendu v nejbližší budoucnosti pravděpodobně

ještě více. Intrakraniální krvácení je nejzávažnější komplikací a v naprosté většině vede ke smrti nemocného. Naše první dvě kazuistiky ukazují, že vyloučení nemocných s anamnézou maligního onemocnění, je zásadní a v případě nejasnosti je třeba i u mladších nemocných provést základní onkologický screening. Monitorování nemocných během TL a několik dní po výkonu je rovněž důležité, zvláště u nemocných s renální nedostatečností, kteří pomaleji metabolizují nízkomolekulární hepariny. Rovněž nemocní s nižší tělesnou hmotností, předchozí antikoagulační léčbou a dle literatury i starší nemocní mají vyšší riziko intracerebrálního krvácení. Vzhledem k relativně nízkému výskytu intracerebrálního krvácení při systémové TL pro léčbu plicní embolie nebo infarktu myokardu s podáním dávky až 100 mg rtPA je pravděpodobnou příčinou prolongované podávání.

LITERATURA

1. De Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(2): 289–294.
2. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Dynamon J, Labropoulos N, Haughton S. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999; 211: 39–49.
3. Comerota AJ, Thom RC, Mathias SD, Haughton S, Mewissen M. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. *J Vasc Surg* 2000; 32(1): 130–137.
4. Chochola M. Trombolytická léčba ileofemorální žilní trombózy. *Angiologie* 2008; 3: 51–57.
5. Lojík M, Krajina A, Mašková J. Perkutánní aspirační trombektomie v popliteálním a bérčovém řečišti – 4leté zkušenosti. *Rozhl Chir* 2000; 79(3): 94–98.
6. Elliott G. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 1999; 6(5): 304–308.
7. Ouriel K, Gray B, Clair DG, Olin J. Complications associated with the use of Urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis. *J Vasc Intervent Radiol* 2000; 11: 295–298.
8. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolic registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389.
9. Patel SC, Mody A. Cerebral hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42: 217–233.
10. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109–2118.
11. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79: 1093–1099.
12. Šteiner I, Gregor J, Malý J, Kohout A, Krajina A. Trombofilní stav při okultním karcinomu plic u 23letého muže. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2003; 48: 33–45.
13. Malý J, Blažek M, Bláha M, Pecka M. Změny hemostázy u maligních onemocnění. *Vnitř Lék* 2002; 48 (7): 614–618.
14. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 2463–2466.
15. Trouillas P, Derex L, Philippeau F, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis. *Stroke* 2004; 35: 1323–1328.
16. The STILE investigators (Appendix A). Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. *Ann Surg* 1994; 220(3): 251–268.
17. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. High frequency of unruptured intracranial aneurysm in female patients with ischemic heart disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64, 536–538.
18. Lagares S, Gómez PA, Lobato RD, Alén JF, Campollo J, Benito-León J. Cerebral aneurysm rupture after r-TPA thrombolysis for acute myocardial infarction. *Surg Neurol* 1999; 52: 632–636.
19. Kutlu R, Alkan A, Kocak A, Sarac K. Thrombolysis and mechanical fragmentation to treat massive pulmonary embolism in a patient with an anterior communicating artery aneurysm. *J Endovasc Ther* 2003; 10: 332–335.
20. International Subarachnoid Aneurysms Trial (ISAT): Coils or clips in subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2002; 360: 1262–1274.