

LÉČBA INTRACEREBRÁLNÍHO KRVÁCENÍ – SKEPSE NEBO OPTIMIZMUS?

doc. MUDr. Jiří Bauer, CSc.

Iktové centrum, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Významný rozvoj medicínské techniky, především v oblasti zobrazovacích metod, umožňuje v současné době zkvalitnění terapie cévních mozkových příhod. Intracerebrální krvácení je emergentní stav, který bezpodmínečně vyžaduje co nejrychlejší hospitalizaci nemocného na jednotce neurointenzivní péče, provedení urgentní diagnostiky a okamžité zahájení adekvátní terapie podle individuálního plánu. Pokrok v terapii spočívá především v poskytnutí komplexní intenzivní péče, v rasantnějším snižování vysokého krevního tlaku v akutní fázi onemocnění a hlavně v přímém zásahu do hemokoagulačních mechanismů, kde velmi slibnou možností zamezení progresu hematomu představuje léčba rekombinantním aktivovaným VII plazmatickým faktorem (rFVIIa). Léčba antiedémová i chirurgické intervence zatím nesplňují očekávání na ně kladená.

Klíčová slova: intracerebrální hematom, komplexní intenzivní péče, rekombinantní aktivovaný VII plasmatický faktor.

Neurol. pro praxi, 2006; 6: 315–318

Epidemiologie

Intracerebrální hemoragie (ICH), jsou v porovnání s lézemi ischemickými, sice méně častou příčinou cévních mozkových příhod, nicméně jde o příhody obvykle velmi závažné, provázené často trvalými a těžkými následky. ICH jsou příčinou 10–20% všech iktů, v asijských státech jsou častější (30%). Jejich výskyt může však být obecně poněkud podhodnocen, což platí i pro naši republiku, kde počet hemoragií je uváděn kolem 10% všech iktů. Zatím co incidence mozkových hemoragií je tedy přibližně 6x nižší než incidence ischemických iktů, jejich mortalita je naopak vyšší, a to téměř dvojnásobně. 44% pacientů s intracerebrálním krvácením umírá od začátku příhody do jednoho měsíce, 2/3 z těchto nemocných již v průběhu prvního týdne. Tato mortalita je srovnatelná s mortalitou provázející maligní ischemii v karotickém povodí. Šestiměsíční mortalita je udávána v průměru kolem 63%. Lze tedy říci, že z nemocných, kteří prodělali intracerebrální krvácení, jich umírá 1/3 do jednoho týdne, 1/2 do jednoho měsíce a 2/3 do poloviny roku. Roční mortalita se od půlroční již významněji neliší. Funkčně nezávislých zůstává pouhých 20% nemocných. Obecně závažnější jsou centrální krvácení do oblasti thalamu (18% všech intracerebrálních krvácení), putamen (32%) a n. caudatus (5%) a dále krvácení do oblasti pontu a mezencefala (5%). Příznivější prognózu mají krvácení lobární (35%) a krvácení do mozečku (5%). Čím je krvácení větší a čím blíže je lokalizováno ke střední čáře, tím je závažnější. U thalamic-kých a putaminálních krvácení je častý hemocefalus, provalení krve do komorového systému, který spolu s obstrukčním hydrocefalem rovněž zhoršují prognózu.

Diagnostika

V diagnostice ICH mají rozhodující význam neuroradiologické zobrazovací metody. Z praktic-

kých důvodů je stále základní vyšetřovací metodou výpočetní tomografie (computed tomography, CT), především pro její vysokou senzitivitu ke krevnímu extravazátu. CT vyšetření spolehlivě stanoví přítomnost hematomu, jeho velikost, charakter i lokalizaci, rovněž tak i sekundární změny typu hemocefalu, hydrocefalu, edému a dále i velikost expanzivity ložiska a stupeň intrakraniální hypertenze. Z těchto nálezů lze často usuzovat i na možnou příčinu krvácení a zvolit tak optimální terapeutický postup. CT vyšetření může prokázat i samotný zdroj krvácení (cévní anomálie, nádor). Vyšetření pomocí magnetické rezonance (magnetic resonance imaging, MRI) má výhodu v lepším průkazu zdroje krvácení, při použití speciálních sekvencí lze zobrazit i drobná mikrokrvácení, pomocí CT obtížně prokazatelná. Pro rutinní praxi je však CT vyšetření obvykle dostačující, především pro svou nenáročnost, dostupnost a ekonomickou výhodnost. Digitální subtrakční angiografie (DSA) je dnes již často nahrazována CT angiografií (CTA) nebo při alergii na kontrastní látku rezonanční angiografií (MRA). Přesto však DSA zůstává i v dnešní době nejpřesnější metodou průkazu drobných a periferně lokalizovaných cévních anomálií. Tyto metody spolehlivě prokazují především průtok krve cévou a cévní anomálie, které mohou být zdrojem krvácení.

Z laboratorních vyšetření je důležitá především monitorace krevního tlaku, zhodnocení hemokoagulačních parametrů, popř. vyšetření mozkomíšního moku na přítomnost krve.

Etiopatogeneza

V etiopatogenezi ICH hrají hlavní roli 3 faktory: anatomické, hemodynamické a hemokoagulační. Anatomické faktory zahrnují různá získaná nebo vrozená postižení cévní stěny („small vessel disease complex“, amyloidní angiopatie, cévní anomálie, ischemické postižení cévní stěny s následným krvácením

do malacie, intrakraniální žilní trombózu a některá další méně častá onemocnění). Z hemodynamických faktorů má dominantní negativní vliv vysoký krevní tlak, z hemokoagulačních faktorů jde o různé poruchy srážení krve, častěji jatrogenního původu při antitrombotické terapii, než v důsledku hematologického onemocnění. Tyto faktory se většinou nevyskytují izolovaně, obvykle se vzájemně kombinují a mohou být příčinou ruptury cévní stěny. Vzniklý extravazát následně způsobí jak primární, tak sekundární postižení mozku. Dochází k jeho přímému mechanickému postižení, k dysrupci traktů bílé hmoty s následným ireverzibilním postižením neuronů a glije centrální šedi a kortexu, k uvolnění vazokonstrikčních substancí, způsobujících poruchu lokální perfúze s uvolněním prozánětlivých a prokoagulačních faktorů, k toxickému postižení mozkové tkáně trombinem a ostatními rozpadovými produkty krevního koagula s následným rozvojem mozkového edému. Zvýšení intrakraniálního tlaku může být též způsobeno rozvojem hydrocefalu z komprese likvorových cest hematodem nebo z přítomnosti hemocefalu.

Terapie

Moderní terapie intracerebrálního krvácení požaduje splnění několika předpokladů:

1. co nejrychlejší hospitalizaci nemocných na specializovaných odděleních typu iktové jednotky nebo iktového centra, neboť hemoragie je emergentní stav,
2. urgentní diagnostiku k přesnému stanovení příčiny, lokalizace a rozsahu hematomu,
3. přísně individuální léčbu podle výsledků zobrazovacích metod a povahy krvácení,
4. úzkou návaznost na neurochirurgii a intervenční neuroradiologii.

Obecně lze léčbu mozkových hemoragií a jejich příčin rozdělit na léčbu konzervativní, chirurgickou, endovaskulární a radiační.

Cílem této terapie je co nejrychlejší limitace rozsahu krvácení: redukce krevního tlaku, přímý zásah do hemokoagulačních mechanismů a léčba chirurgická a dále léčba podpůrná, zajišťující optimální podmínky léčby a prevenci komplikací: komplexní intenzivní péče, intenzivní rehabilitace, reedukace řeči a psychoterapie (1, 17, 21).

Limitace rozsahu krvácení

Redukce krevního tlaku. Z obavy rozvoje ischemie v okolí hemoragického ložiska jsou v akutní fázi ICH tolerovány vyšší hodnoty krevního tlaku (horní limit 180/110 mmHg). MR a PET (pozitronová emisní tomografie) studie provedené v nedávné době, však rozvoj perifokální ischemie zpochybnily, prokázaly jen hypoperfuzi této oblasti (16). Proto je dnes patrná tendence k razantnější redukci krevního tlaku v akutní fázi ICH, vyšší tlak totiž významně zvyšuje pravděpodobnost progresu krvácení. Střední arteriální krevní tlak by neměl přesáhnout u normotoniků 105 mmHg, u hypertoniků 130 mmHg, systolický tlak by se měl optimálně pohybovat v rozmezí 140–160 mmHg, podle anamnestických údajů o hodnotách hypertenze. Další poznatky se očekávají od probíhajících studií ATACH (Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Haemorrhage), a INTRACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage), které hodnotí vliv redukce krevního tlaku na průběh akutní fáze mozkové hemoragie.

Přímý zásah do hemokoagulačních mechanismů. Donedávna přijímaný názor, že vznik hematomu je jednorázový krátkodobý proces, ukončený tamponádou cévní ruptury okolní mozkovou tkání a rychlou tvorbou definitivního koagula, již není dnes akceptován (12). Výsledky moderních zobrazovacích metod naopak prokázaly, že u více než 1/3 intracerebrálních krvácení dochází k významné progresi nálezu (zvětšení hematomu o více než 33%, nebo o více než 12,5 ml) pokračujícím, vícečetným (avalanche haemorrhage) nebo recidivujícím krvácením. Tato progresse krvácení je příčinou časně deteriorace, zhoršení klinického stavu v průběhu 24 hodin od začátku iktu, nejčastěji však již v průběhu prvních 3 hodin po příhodě a významně zvyšuje mortalitu i zhoršuje outcome (2, 3). S postupnou progresí velikosti ICH se nejčastěji setkáváme u hemokoagulačních poruch, ať již vzniklých jatrogenně při antitrombotické terapii nebo v důsledku různých hematologických onemocnění, ale rovněž i při typickém hypertonickém krvácení (obrázek 1a, 1b). Z tohoto pohledu vzbudila velký ohlas studie Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Haemorrhage Trial (F7ICH-1371), hodnotící efekt rekombinantního aktivovaného plazmatického faktoru VII (rFVIIa, NovoSeven) na potlačení progresu intracerebrálního

hematomu u souboru 399 pacientů s hypertonickým krvácením (13). Tato studie publikovaná v r. 2005, prokázala, že ultračasná hemostatická terapie rFVIIa významně potlačí progresi intracerebrálního krvácení, a tím zlepší outcome i sníží mortalitu při současném jen mírném nárůstu tromboembolických komplikací, především z oblasti kardiovaskulární. rFVIIa významně urychluje a potencuje plazmatickou hemokoagulační kaskádu s mohutnou podporou tvorby trombinu a následnou konverzí fibrinogenu na fibrin, což vede ke zpevnění koagula a zabránění dalšího krvácení (4). Předpokladem úspěchu je však podání léčby do 4 hodin od začátku krvácení. Nezbytnost včasné hospitalizace na neurointenzivním oddělení, urgentní diagnostiky a léčby je tedy stejně naléhavá jako u ischemického iktu. K zabránění jedné příhody s těžkými následky je nutno léčit 6 pacientů (5, 11).

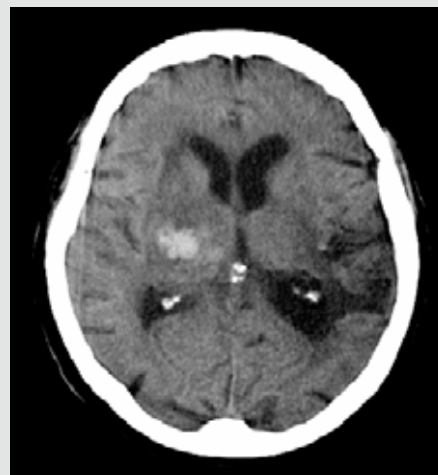
rFVIIa rovněž velmi rychle, již v průběhu několika minut, daleko rychleji než po podání vitamínu K, mražené krevní plasmy nebo komplexu protrombinového koncentrátu, normalizuje hodnotu INR u nemocných předávkovaných warfarinem, což umožňuje bezpečnější chirurgické ošetření jatrogenně vzniklých krvácení při této léčbě (10) a zlepšuje stav přežití těchto nemocných (6, 8, 15, 19, 20). Léčba krvácení pomocí rFVIIa se s úspěchem již léta používá u hemofiliků s inhibitory proti koagulačním faktorům VIII a IX, nověji i v případech neztišitelného krvácení. V současné době se velmi pečlivě testuje i u nemocných s ICH. Benefit a bezpečnost této terapie, upřesnění indikací a kontraindikací této léčby a stanovení optimální dávky by měla posoudit probíhající klinická studie FAST (Recombinant Factor VIIa in Acute Intracerebral Haemorrhage) a některé studie další.

Jinou možností přímého zásahu do hemokoagulačních mechanismů je léčba krvácivých komplikací antikoagulační a trombolitické terapie. Základem této léčby je podání čerstvě mražené plasmy nebo

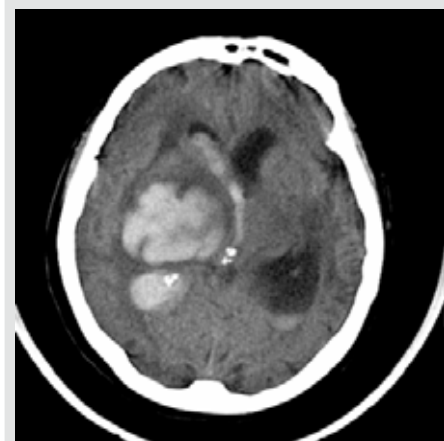
účinnějšího koncentrátu koagulačních faktorů. Současně při krvácení v důsledku léčby warfarinem je podáván vitamin K, v důsledku léčby heparinem protaminsulfát a při krvácení po trombolitické terapii rekombinantním tkáňovým aktivátorem plasminogenu antifibrinolytika (kompetitivní inhibitory aktivátoru plasminogenu – tranexamová kyselina nebo polyvalentní inhibitory proteáz – aprotinin).

Chirurgická léčba. Tato terapie, používaná ve světě asi u 20% ICH, je stále diskutovanou problematikou. Tendence k rychlé evakuaci hematomu je nyní podpořena zjištěním, že trombin krevního koagula je přímo odpovědný za toxické poškození mozkové tkáně sousedící s hematodem a hraje významnou roli i v tvorbě perifokálního edému. Pokud jde o oblast infratentoriální, je dnes za indikaci k operačnímu řešení považován hematod, lokalizovaný v oblasti mozečku, o průměru větším než 3–4 cm, nebo komprimující mozkový kmen. V případě cerebelárního hematomu menší velikosti bez příznaků kmenové komprese, ale s projevy rozvíjejícího se obstrukčního hydrocefalu, je doporučována komorová drenáž, zvláště, je-li přítomna alterace vědomí. Krvácení do mozkového kmene nejsou naopak indikací chirurgické léčby. Na chirurgické řešení supratentoriálně lokalizovaných mozkových hemoragií jsou názory stále rozporuplné. Poslední rozsáhlá studie STICH (International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage) publikovaná v r. 2005, ve shodě s dřívějšími studiemi i jejich metaanalýzou, benefit časně (do 24 hodin) chirurgické léčby ICH na hodnoceném souboru 1 033 nemocných s mozkovým supratentoriálně lokalizovaným spontánním krvácením, v porovnání s léčbou konzervativní, neprokázala (14). Relativní přínos byl zaznamenán jen ve skupině mladších osob s povrchní lokalizací hemoragie. V současné době převládá názor, že u pacientů s ICH a alterací vědomí může být operace subkortikálně lokalizovaných hematomů o průměru

Obrázek 1a. CT obraz typického hypertonického krvácení v centrálních strukturách pravé mozkové hemisféry



Obrázek 1b. Kontrolní CT vyšetření po 3 hodinách prokazuje významnou progresi hematomu s provalením krve do komorového systému a rozvoj expanzivních příznaků



větším než 3 cm přínosná, operaci putaminálních krvácení možno považovat za velmi spornou a operaci hemoragií do mediální oblasti bazálních ganglií (pallidum) a thalamu za neindikovanou. Čím nižší je hodnota GCS a lokalizace hematomu blíže střední čáře, tím pravděpodobněji nebude operační řešení pro pacienta přínosné. Kraniotomie + cerebrotomie + evakuace hematomu, podobně jako jednoduchá aspirace koagula jsou metody dnes již většinou opuštěné. K posouzení, zda modernější minimálně invazivní přístupy, endoskopická evakuace nebo stereotaktická aspirace, kombinovaná většinou se současnou instalací trombolytika do samotného hematomu budou přínosem pro nemocné, nutno vyčkat výsledků dalších studií (studie MISTIE – Minimally Invasive Surgery plus rtPA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation).

V případě intraventrikulárního krvácení může být efektivní komorová drenáž, event v kombinaci s instalací trombolytik (18).

Jako prevence postižení mozku nitrolební hypertenzí, především rozvíjejícím se edémem, může být provedena rozsáhlá kraniotomie, někdy v kombinaci s celkovou hypotermií. Tato zevní dekomprese obvykle redukuje mortalitu, ale primární postižení mozku vlastním krvácením neovlivní.

Je-li příčinou krvácení aneurysma, může být již v akutní fázi ošetřeno založením svorky (clipping).

Léčba podpůrná

Komplexní intenzivní péče. Jde o soubor preventivních a terapeutických opatření, která brání rozvoji somatických a neurologických komplikací bezprostředně ohrožujících život nemocného a současně zhoršujících i lokální postižení mozku. Tato péče zahrnuje: podporu kardiiovaskulárního aparátu k zajištění stabilizace oběhových funkcí, zajištění adekvátní respirace, oxygenace a mozkové perfúze jako prevence rozvoje mozkové hypoxie, korekci hyperglykémie (nad 8 mmol/l) a hypertermie (nad 37,5 °C), které výrazně zhoršují prognózu, prevenci poruch gastrointestinálního traktu k zabránění vzniku jeho dysfunkce, rozvoji stresového vředu a dysmikrobie s následnou možností krvácení a střevní infekce, metabolickou kompenzaci a optimální nutriční podporu k předcházení vzniku metabolického

rozvratu, katabolizmu a imunodeficiencie, prevenci infekce k zabránění těžkých septických stavů se všemi jejich důsledky, prevenci hluboké žilní trombózy k zamezení vzniku plicní embolie, prevenci dekubitů, které mohou být významnou, někdy i smrtelnou komplikací prodlužující hospitalizaci, a tím i ekonomické náklady a prevenci reaktivní deprese zhoršující aktivní spolupráci nemocného při jeho léčbě. Součástí komplexní intenzivní péče je i léčba a prevence epileptických záchvatů, které jsou manifestní až ve 12 % ICH. EEG prokazuje epileptickou aktivitu až u 28 % nemocných. V těchto případech je doporučováno několikadenní podávání antiepileptické terapie, neboť záchvaty zhoršují prognózu onemocnění.

Intenzivní terapie tvoří základ léčby všech závažnějších cévních mozkových příhod. Musí být komplexní, musí být zahájena co nejdříve a prováděna tak dlouho, pokud trvá závažný klinický stav. Je jí možno provádět pouze na jednotce intenzivní péče. Jediným jejím limitem je zcela infaustní prognóza.

Intenzivní rehabilitace, reedukace řeči a psychoterapie. Rehabilitace musí být prováděna od samého začátku onemocnění a musí být zaměřena nejen na vlastní cévní mozkovou příhodu, ale i na podporu oběhových a respiračních funkcí a na prevenci vzniku hluboké žilní trombózy a dekubitů. Mozková tkáň je schopna adaptace, podmínkou je však časné zahájení intenzivní rehabilitační péče. Odborně vedená psychoterapie zlepšuje spolupráci nemocného v léčebném programu.

Ostatní terapie

Antiedematózní terapie je zaměřena na potlačení rozvoje mozkového edému, který je nejčastější příčinou pozdní deteriorace, projevující se zhoršením klinického stavu pacienta po uplynutí 24 hodin od začátku krvácení. Léčba zahrnuje drenážní polohu, sedaci, osmoterapii (manitol, glycerol, urea, hypertonické solné roztoky), u ventilovaných nemocných i mandatorní hyperventilaci. Osmoterapie, u nás nejčastěji prováděná podáváním manitolu i mandatorní hyperventilace, mají však efekt pouze krátkodobý, trvající jen několik hodin, a jsou proto vhodné především jako přípravná léčba před plánovaným neurochirurgickým výkonem. Kortikoidy nejsou indi-

kovány, jejich efekt je zcela znehodnocen závažnými nežádoucími vedlejšími účinky. Některá pracoviště mají dobré zkušenosti s časně provedenou středně hlubokou hypotermií, zchlazení tělesného jádra na teplotu 32 stupňů, většinou v kombinaci s dekompresivní kraniotomií. Zpomalení rozvoje mozkového edému lze docílit i léčbou barbiturátovým kómatem.

Endovaskulární techniky. Slouží k endovaskulárnímu ošetření aneurysmat (coiling, remodelace, angioplastika, stenting). V mnohých případech dnes nahrazují chirurgická řešení.

Radiační léčba. Je vhodná tam, kde zdroj krvácení nelze odstranit operačním nebo endovaskulárním výkonem, nebo jsou tyto postupy zatíženy vysokým rizikem. Jde především o velké hluboko uložené arteriovenózní malformace zásobované z více arteriálních zdrojů. Obvykle se v těchto případech používá Leksellův gama nůž. Efekt radiace s průkazem uzavření malformace lze však očekávat až se zpožděním několika let.

Neuroprotektivní léčba. Průběh méně závažných hemoragií může zlepšit podání Citicholinu.

Do nedávné doby převládaly v terapii intracerebrálních hemoragií, a to ještě významněji než u ischemických iktů, skepse a pesimismus. Mohutný technický pokrok posledních let umožnil rozvoj nových a zdokonalení starších diagnostických metod. Tím byly dány podmínky pro zavádění moderních terapeutických postupů, což zároveň umocnil i rozvoj intenzivní medicíny. Šance nemocných na úspěšné přežití ICH jsou dnes tedy nesrovnatelně vyšší. Výskyt intrakraniálních krvácení mohou pozitivně ovlivnit i některá preventivní opatření: včasná léčba arteriální hypertenze, cukrovky, úprava životosprávy – pouze mírná konzumace alkoholu, zákaz kouření a užívání drog, důležitá je i pečlivá kontrola antitrombotické terapie. Toto vše je důvodem optimistického pohledu do blízké budoucnosti.

Článek napsán s podporou výzkumného záměru MSM 0021620807.

doc. MUDr. Jiří Bauer, CSc.
neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
e-mail: jiri.bauer@lf1.cuni.cz

Literatura

- Bernstein RA, Del-Signore M. Recent advances in the management of acute intracerebral hemorrhage. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005; 5 (6): 483–487.
- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987–993.
- Brott TG, Broderick JP, Kothari R et al. Early Hemorrhage Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1–5.
- Brown DL, Morgenstern LB. Stopping the Bleeding in Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 828–830.
- Cordonnier CH. From Trials to „Real Life“. *Stroke*; 2005; 36: 2527.
- Diringer MN, Aiyagari V, Shackelford AM, Brody DL. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Blood* 2003; 11: 109.

- Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M et al. Potential applicability of recombinant factor VIIa for intracerebral hemorrhage. *Stroke*; 2005; 36: 2660–2664.
- Freeman WD, Brott TG, Barrett MK et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79 (12): 1495–1500.
- Juvela S, Kase CS. Advances in Intracerebral Hemorrhage Management. *Stroke* 2006; 37: 301–304.
- Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, Wang J. The use of recombinant activated factor VII to reverse Warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003; 98: 737–740.
- Mathew LF, Woo D, Haverbusch M et al. Potential Applicability of Recombinant Factor VIIa for Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 2660.

12. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 1 (34): 224-229.
13. Mayer SA, Brun, NC, Begtrup K et al. Recombinant activated Factor VII for acute intracerebral haemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-785.
14. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet* 2005; 365: 387-397.
15. Park P, Fewel ME, Thompson BG, Hoff JT. Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophilic neurosurgical patients. *Neurosurgery* 2003; 58: 34-39.
16. Powers WJ, Zazulia AR, Videon TO et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6-22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 57: 18-24.
17. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP et al. Spontaneous intracerebral haemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450-1460.
18. Rincon F, Mayer SA. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care* 2004; 2 (10): 94-100.
19. Roitberg B, Emechebe KO, Amin HS, Mucksavage J, Tesoro E. Human recombinant factor VII for emergency reversal of coagulopathy in neurosurgical patients: A retrospective comparative study. *Neurosurgery* 2005; 5 (57): 832-835.
20. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: Clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 5: 469-477.