

UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii

Jakub Moskal

**SAMOISTNE KRWIAKI WEWNĄTRZCZASZKOWE
W PRZEBIEGU JATROGENNYCH ZABURZEŃ
HEMOSTATYCZNYCH KRWI**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor

Prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Poznań 2013

*Serdecznie dziękuję
Panu Profesorowi Stanisławowi Nowakowi
za wskazanie tematu badawczego,
stymulujące dyskusje i interesujące komentarze
oraz wielką życzliwość
okazaną podczas przygotowywania niniejszej pracy.*

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

APTT	Activated Partial Thrombo Plastin Time
ASA	Acidum Acetylsalicylicum
CBF	Cerebral Blood Flow
DSA	Digital Subtraction Angiography
FFP	Fresh Frozen Plasma
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
ICH	Intracerebral haemorrhage
INR	International Normalized Ratio
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAI-2	Plasminogen Activator Inhibitor-2
PCC	Prothrombin Complex Concentrate
PT	Prothrombin Time
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
RM	Rezonans Magnetyczny
STICH	Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage
TK	Tomografia Komputerowa
t-PA	tissue Plasminogen Activator
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury

1. Wstęp	4
1.1. Wprowadzenie	4
1.2. Epidemiologia samoistnego krwiaka śródmózgowego	5
1.3. Patogeneza powstania samoistnego krwiaka śródmózgowego	9
1.3.1. Podział samoistnych krwiaków śródmózgowych.....	9
1.3.2. Angiopatia nadciśnieniowa	10
1.3.3. Angiopatia amyloidowa	11
1.4. Patofizjologia rozwoju samoistnego krwiaka śródmózgowego	13
1.4.1. Patofizjologia okołokrwiakowego uszkodzenia mózgu	13
1.4.2. Objawy kliniczne krwiaka śródmózgowego	15
1.5. Zmiany śródmózgowe spowodowane krwiakiem	16
1.5.1. Powiększenie krwiaka śródmózgowego	16
1.5.2. Znaczenie objętości samoistnego krwiaka śródmózgowego.....	17
1.5.3. Obrzęk mózgu okołokrwiakowy i znaczenie bariery krew-mózg w jego rozwoju ..	18
1.6. Fizjologia układu hemostazy.....	19
1.6.1. Znaczenie hemostazy	19
1.6.2. Układ krzepnięcia.....	20
1.6.3. Płytki krwi.....	21
1.6.5. Układ fibrynolizy	23
1.7. Leki wpływające na układ hemostazy.....	23
1.7.1. Leki przeciwplatekcyjne	23
1.7.2. Leki przeciwzakrzepowe.....	25
2. Założenia i cele pracy.....	31
3. Materiał i metodyka	32
4. Wyniki.....	35
5. Przykłady pacjentów z samoistnym krwiakiem wewnątrzczaszkowym	52

5.1. Pacjentka z samoistnym krwiakiem śródmózgowym w przebiegu pobierania acenocumarolu	52
5.2. Pacjent z samoistnym krwiakiem podtwardówkowym w przebiegu pobierania kłopidogrelu	53
6. Omówienie	55
7. Wnioski	66
8. Streszczenie.....	67
9. Summary	69
10. Piśmiennictwo.....	71
11. Spis rycin i tabel.....	81

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Wśród chorych z wtórnym krwiakiem wewnątrzczaszkowym, będącym następstwem koagulopatii coraz liczniejszą grupę stanowią pacjenci, przyjmujący doustne antykoagulanty lub leki przeciwplatekcyjne. W minionym stuleciu grupę tą stanowili w większości pacjenci po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu, bądź po przebytych zawałach mięśnia sercowego. Wraz z rozwojem kardiochirurgii, a także zastosowaniem zdobytych technik wewnątrznaczyniowych w chorobach układu krążenia, wzrosła znacząco grupa chorych leczonych doustnymi lekami obniżającymi krzepliwość krwi. Stąd podejrzewamy, iż zwiększona liczba samoistnych krwiaków wewnątrzczaszkowych może być wynikiem coraz to większej liczby pacjentów leczonych lekami wpływającymi na układ krzepnięcia krwi. Wśród samoistnych krwiaków wewnątrzczaszkowych przeważają dwie grupy: samoistne krwiaki wewnątrzczaszkowe i samoistne krwiaki podtwardówkowe. W grupie przewlekłych krwiaków podtwardówkowych objawy kliniczne narastają bardzo wolno, w ciągu kilku tygodni lub nawet miesięcy. Wykryte badaniem neurologicznym i potwierdzone badaniem obrazowym w przeważającej większości podlegają leczeniu operacyjnemu. Samoistne krwiaki wewnątrzczaszkowe w swym przebiegu klinicznym charakteryzują się szybkim narastaniem objawów, w ciągu kilku godzin lub dni, objawy związane są głównie z lokalizacją ogniska krwiaka. Samoistne krwawienie wewnątrzczaszkowe (intracerebral haemorrhage, ICH) stanowi prawie 1/3 wszystkich udarów mózgu, wykazując tendencję wzrostową. W ostatnich latach zanotowano wzrost o 18%, jak podaje Qureshi i Mendelov w 2009 r. (92). ICH powoduje wyższą śmiertelność w porównaniu z udarami niedokrwiennymi. Pomimo znacznych postępów diagnostycznych rozwój metod terapeutycznych jest niewielki, poza wewnątrznaczyniowym leczeniem tętniaków i naczynek mózgu. Obecnie dostępne badania dużych grup pacjentów z krwiakami śródmózgowymi wykluczają w większości przypadków osiągnięcie wymiernych korzyści wskutek ewakuacji operacyjnej krwiaka. Jednak wieloośrodkowe, randomizowane badania są kontynuowane, szczególnie w przypadkach krwiaków płatowych położonych przy powierzchni mózgu (STICH II)

(77). Wówczas, jak się wydaje, korzyści z operacyjnego usunięcia mogłyby być największe. Obecnie nie istnieje specyficzne i efektywne leczenie krwiaka wewnątrzmożgowego. Nie ma też dokładnych zaleceń odnośnie czasu podjęcia ewentualnej interwencji operacyjnej i dokładnych wskazań do jej przeprowadzenia. Jednym z ograniczeń w rozwoju postępowania interwencyjnego jest brak wiedzy dotyczącej odpowiedzi czasowej mózgu na krwotok śródmożgowy, gdyż nie ma adekwatnych badań mierzących to zjawisko. Stąd opieramy się często na modelach zwierzęcych (113).

1.2. Epidemiologia samoistnego krwiaka śródmożgowego

Samoistny krwiatek śródmożgowy odpowiada za 15 – 20% wszystkich udarów mózgu (112). Nationwide Inpatient Survey (największa baza pacjentów hospitalizowanych w USA) podaje, że w latach 1990 do 1991 było 1 736 352 przyjęć do szpitali z powodu udarów mózgu, a w 2000 do 2001 - 1 958 018 przyjęć. Liczba przyjęć wzrosła o 13%, 19% i 25% odpowiednio dla udaru niedokrwienego, krwiaka śródmożgowego i krwotoku podpajęczynówkowego. Śmiertelność hospitalizowanych chorych relatywnie spadła o 36% dla udaru niedokrwienego, 6% dla krwiaka śródmożgowego i 10% dla krwotoku podpajęczynówkowego (93).

W 40% przypadków krwawienie śródmożgowe przebiega się do układu komorowego. Krwiatek śródmożgowy jest odpowiedzialny za 10–15% udarów w USA i do 20–30% w populacji azjatyckiej. W USA u około 37,000 do 52,400 osób rocznie dochodzi do rozwoju krwiaka śródmożgowego. Ogólnoświatowe występowanie jest szacowane na poziomie od 10 do 20 przypadków na 100,000 ludności w ciągu roku. Częstość występowania podwaja się z każdym dziesięcioleciem powyżej 45 roku życia. Krwiatek śródmożgowy jest najtrudniejszą do leczenia postacią udaru stąd ma najwyższe ryzyko śmiertelności w porównaniu do udaru niedokrwienego lub krwawienia podpajęczynówkowego. Wśród wszystkich chorych, u których wystąpił samoistny krwiatek śródmożgowy w 1997 roku 35% osób zmarło w ciągu 1 miesiąca, 10% osiągnęło sprawność umożliwiającą samodzielne życie w ciągu 1 miesiąca, a tylko u 20% stan taki pojawił się po 6 miesiącach. Czynniki ryzyka krwiaka śródmożgowego

obejmują nadciśnienie tętnicze, zaawansowany wiek, nadmierne używanie alkoholu, pobieranie leków obniżających krzepliwość krwi (23) (Tabela 1).

Tabela 1. Przyczyny powstawania krwiaków śródmózgowego wg Youmans Neurological Surgery (101)

Bez urazu-samoistne	Nadciśnienie tętnicze	przewlekłe	
		ostre	
	Anomalie naczyniowe	tętniaki mózgu	
		malformacje tętniczo- żyłne	
		naczyniak jamisty	
	Koagulopatie	naturalne	
		jatrogenne	leki przeciwplatekcyjne
			antykoagulanty
			heparyna- standardowa drobnocząsteczkowa
			leki trombolityczne
	hirudyna		
	Nowotwory	guzy mózgu	pierwotne
			wtórne
		białaczki	
	Narkotyki	kokaina	
amfetamina			
Alkohol etylowy			
Ewolucja udaru niedokrwiennego			

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym, niezależnym czynnikiem ryzyka, szczególnie u osób nieleczonych, u których występuje w ponad 60% przypadków (113).

Według japońskich opracowań statystycznych (Japan Standard Stroke Registry) samoistny krwawienie śródmózgowe występuje u 13 do 35 osób na 100 000 mieszkańców rocznie. Do zgonu dochodzi w 35% do 50% przypadków w czasie pierwszego miesiąca po krwawieniu, a jedynie 10% chorych uzyska samodzielność po 1 miesiącu, natomiast 20% będzie zdolnych samodzielnego funkcjonowania po 6 miesiącach od wystąpienia krwawienia (71).

Badania KT, MR głowy oraz angiografia mózgu należą do podstawowych metod obrazowania w diagnostyce krwawienia śródmózgowego. Do najczęstszych przyczyn

samoistnego krwiaka śródmózgowego należy nadciśnienie tętnicze i angiopatia amyloidowa. Krwiak śródmózgowy spowodowany nadciśnieniem tętniczym powstaje zwykle w głębokich strukturach mózgu – skorupa, wzgórze, mózdzek, most. Natomiast krwiak śródmózgowy płatowy częstszy u starszych osób, związany jest z angiopatią amyloidową lub z nadciśnieniem tętniczym (52, 81).

Lokalizacja krwiaka wskazywać może na jego etiologię. Krwiak zlokalizowany w obrębie istoty białej i kory mózgu powstaje zwykle w następstwie angiopatii amyloidowej. Amyloidoza często dotyczy w tych przypadkach naczyń korowych. Nadciśnienie tętnicze prowadzi zwykle do krwiaków podkorowych oraz w zwojach podstawy (35–44%), wzgórzu (10–25%), mózdzku (5–10%), moście (5–9%), rzadziej obejmuje korę nową (19–25%). Samoistny krwiak śródmózgowy zlokalizowany w obrębie jądra ogoniastego nie jest częsty i występuje w około 10% pierwotnych krwiaków śródmózgowych. Nadciśnienie tętnicze jest wprawdzie najczęstszym czynnikiem ryzyka krwawień śródmózgowych, jednakże krwiaki powstałe w jego następstwie obejmują jądro ogoniaste rzadziej niż inne jądra podstawy mózgu, pomimo podobnego unaczynienia przez małe, przeszywające tętnice. Do innych przyczyn krwiaków śródmózgowych zlokalizowanych w okolicy jądra ogoniastego należą malformacje tętniczno-żylne, pęknięty tętniak i choroba moya-moya (20, 27).

Częstość występowania krwiaków śródmózgowych związanych z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 160/100$ mm Hg) cechuje tendencja spadkowa, a występowanie krwiaków śródmózgowych związanych z przyjmowaniem leków przeciwzakrzepowych, wyraźnie wzrosło. Wzrasta również liczba osób powyżej 75 roku życia, u których nie występowało nadciśnienie tętnicze, a krwiaki płatowe rozwinęły się prawdopodobnie wskutek angiopatii amyloidowej. W ciągu ostatnich 25 lat zmniejszyła się częstość występowania krwiaków śródmózgowych związanych z nadciśnieniem tętniczym, jednakże tendencja ta nie dotyczyła osób w wieku podeszłym (64).

W USA i populacji europejskiej 15% udarów spowodowanych jest krwawieniem śródmózgowym. Nieurazowy krwiak śródmózgowy jest klasyfikowany jako pierwotny lub wtórny. Miażdżycy tętnic mózgowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego i angiopatia amyloidowa odpowiadają za 78–88% pierwotnych krwiaków śródmózgowych. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na różnice rasowe i etniczne: wśród afro-amerykanów częstość występowania pierwotnych krwiaków

śródmózgowych jest wyższa (ok. 50 przypadków na 100 000 osób) w porównaniu do rasy kaukaskiej (28 przypadków) na 100 000). Wśród Japończyków występowanie krwiaków śródmózgowych wzrasta do 55 na 100 000 mieszkańców. W zależności od wieku częstość ich występowania zwiększa się od około 11 przypadków poniżej 55 roku życia, poprzez około 200 w wieku 55–64, 70 w wieku 65–74, 1400 w wieku 75–84, po 2500 w wieku 85 lat i powyżej. Ryzyko krwiaka wzrasta 3-4-krotnie wśród palaczy tytoniu w zależności od ilości wypalanych papierosów. Spożywanie alkoholu, cukrzyca, płeć męska, podwyższony poziom cholesterolu, podnoszą ryzyko krwawienia. Liczba przypadków śmiertelnych w krwiakach śródmózgowych wykazuje tendencję spadkową, chociaż w Ameryce Południowej nie jest tak wyraźna jak w Kanadzie (60).

Badanie epidemiologiczne przeprowadzone w 19 krajach z 5 kontynentów wykazały, że średni wiek osób doznających pierwszego udaru wynosił 68,6 lat u mężczyzn i 72,9 lat u kobiet. Częstość występowania udarów u mężczyzn była 33% wyższa niż u kobiet. Mężczyźni byli przeciętnie młodsi niż kobiety w czasie pierwszego udaru. Występowanie zawału mózgu oraz krwiaka śródmózgowego było wyższe u mężczyzn, a liczba krwawień podpajęczynówkowych była nieco wyższa u kobiet. Śmiertelność w ciągu 1 miesiąca po udarze była wyższa u kobiet - 24.7%, w porównaniu do 19,7% u mężczyzn (5).

Badanie tendencji dotyczących występowania udarów mózgu w 3 dużych miastach w Chinach w latach 90-tych XX wieku wykazało, że występowanie krwiaka śródmózgowego zmniejszyło się znacznie do 12,0% w Pekinie, 4,4% w Szanghaju i do 7,7% w Changsha, w ciągu roku. W tym samym czasie występowanie udaru niedokrwiennego wzrosło w Pekinie (5,0% rocznie) i w Szanghaju (7,7% rocznie) (106).

Na podstawie powyższych obserwacji 12% zmniejszenie częstości występowania krwiaków śródmózgowych oraz zwiększenie udarów niedokrwiennych w skali rocznej może być wyjaśnione poprawą diagnostyki i klasyfikacji udarów na podstawie KT oraz MR głowy. Ponadto badanie Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) wykazało, na podstawie badań *post mortem*, że wiele przypadków klasyfikowanych jako udar niedokrwienny bez wykonania KT lub MR, okazywało się być krwiakiem śródmózgowym (31, 84, 116).

Ryzyko nawrotu samoistnego krwiaka śródmózgowego wynosi około 2% rocznie, ale zwiększa się do 4-5% rocznie, jeżeli dotyczy lokalizacji płatowej. Nawrotowy krwiak śródmózgowy dotyczy najczęściej osób powyżej 65 r. życia, posiadających 2 lub 4 allele (alternatywna sekwencja DNA w tym samym locus) w genie apolipoproteiny E, obecność mikrokrwawień i leukoarajozji (zmian w istocie białej mózgu w obrazie MR prawdopodobnie na podłożu naczyniowym). Jedynie 12% osób, które przeżyły drugie krwawienie wewnątrzmożgowe może prowadzić samodzielne życie po 30 dniach od drugiego krwotoku śródmózgowego (17, 40, 109).

1.3. Patogeneza powstania samoistnego krwiaka śródmózgowego

1.3.1. Podział samoistnych krwiaków śródmózgowych

Samoistne krwiaki śródmózgowe, na podstawie przyczyny ich powstawania, dzieli się na pierwotne i wtórne. Najczęstszą przyczyną pierwotnych krwiaków śródmózgowych jest nadciśnienie tętnicze, a na drugim miejscu - angiopatia amyloidowa. Wtórne samoistne krwiaki śródmózgowe powstają w przebiegu krwawiących wad naczyniowych mózgu jak tętniak tętnicy mózgu, naczynek mózgu, np. malformacja tętniczo - żylna, nowotwory pierwotne i przerzutowe, koagulopatie nabyte oraz wrodzone, a także nadużywanie alkoholu, narkotyków, rzadziej pojawia się wtórne ukrwotoczenie udaru niedokrwiennego mózgu, zakrzepica zatok opony twardej, zapalenie naczyń krwionośnych mózgu, choroba moyamoya, zakrzepica żylna w przebiegu ciąży, rzucawka ciążowa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i przyczyny jatrogenne (30, 32, 51, 73, 78, 101) (tabela 1).

1.3.2. Angiopatia nadciśnieniowa

Samoistny krwiałk śródmózgowy nie powstający w następstwie wad naczyniowych jest zwykle spowodowany angiopatią nadciśnieniową lub angiopatią amyloidową. Najczęściej występuje u osób powyżej 60 roku życia. Badania KT i MR głowy mają podstawowe znaczenie w diagnozowaniu krwiałka śródmózgowego (116). Krwiałki śródmózgowe w przebiegu nadciśnienia tętniczego mają tendencję do głębokiego umiejscowienia w mózgu obejmując prążkowie, wzgórze, mózdzek, pień mózgu. Natomiast krwiałk śródmózgowy w wyniku angiopatii amyloidowej zlokalizowany jest raczej płatowo. Leczenie antykoagulacyjne jest znaczącym czynnikiem ryzyka (74).

Butcher i Laidlaw na podstawie analizy 109 przypadków krwiałków śródmózgowych związanych z nadciśnieniem tętniczym obserwowali najczęstszą lokalizację krwiałka w zwojach podstawy (42%), płatach mózgu (40%), mózdzku (8%), pniu mózgu (6%) i wzgórzu (4%). W badanej grupie chorych krwiałki zlokalizowane były płatowo, jednakże większość klinicystów klasyfikuje krwiałki płatowe u osób w podeszłym wieku, jako związane z angiopatią amyloidową. Nadciśnienie tętnicze może odgrywać większą rolę w powstawaniu krwiałków płatowych niż dotychczas sądzono. Nadciśnienie tętnicze jest niezależnym, najważniejszym czynnikiem ryzyka samoistnego krwiałka śródmózgowego (15,74, 83).

Krwiałk śródmózgowy rozwija się u 75% pacjentów, u których uprzednio było nadciśnienie tętnicze. Badania retrospektywne wykazały, że nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko powstania krwiałka od 2 do 6-krotnie. Chorzy z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym przerywający terapię lekami hipotensyjnymi mają 2-krotnie wyższe ryzyko powstania krwiałka śródmózgowego (52, 100).

Nadciśnienie tętnicze przebiega początkowo bezobjawowo. Jednak we wczesnej fazie angiopatii nadciśnieniowej dochodzi do proliferacji mięśni gładkich arterioli w formie odczynowej hiperplazji. Okres ten nazywamy hiperplastyczną arteriosklerozą, jeszcze bez krwotoków lub zamknięcia światła naczynia (110).

W fazie późniejszej dochodzi do obumierania komórek mięśni gładkich z odkładaniem się kolagenu. Proces ten prowadzi ostatecznie do zamknięcia lub poszerzenia arterioli. To ostatnie powoduje powstanie tętniaka Charcota-Boucharda

z możliwym krwotokiem śródmózgowym. Innym patomechanizmem powstawania mikrotętniaków prowadzących do rozwoju krwiaka śródmózgowego jest lipohialinoza (lipohyalinosis), czyli zwyrodnienie tłuszczowo-szkliste błony środkowej małych i średnich tętnic perforujących. Efektem jest zmniejszenie ich elastyczności. Lipohialinoza jest wynikiem długotrwanie utrzymującego się nadciśnienia tętniczego i powoduje powstanie mikrotętniaków Charcota-Boucharda (105, 117).

1.3.3. Angiopatía amyloidowa

Produkcja białka rozpoczyna się na rybosomie od łańcucha aminokwasów, który tworzy białko zwijając się w twór kulisty. Za właściwe sfałdowanie białek odpowiadają białka opiekuńcze (chaperon), których ilość w procesie starzenia lub z przyczyn genetycznych ulega zmniejszeniu. Wówczas konformacja białek z postaci kulistej zmienia się w amyloidową, czyli włóknistą i dysfunkcyjną. Mechanizm kształtowania konformacji białek (folding) jest skomplikowany i nie zawsze możliwe jest prawidłowe jego przeprowadzenie. Do komórkowych mechanizmów chroniących przed tworzeniem amyloidu należą białka opiekuńcze. Niemalże każde białko występujące w ludzkim organizmie zawiera fragmenty mogące tworzyć postać amyloidową. "Lepkie" odcinki białek, zwykle ukryte w ich wnętrzu, mogą znaleźć się na powierzchni formy kulistej i łączyć się, tworząc agregaty, jak to ma miejsce w angiopatii amyloidowej, czy w chorobie Alzheimer'a (99).

Amyloidogenne segmenty dopełniają się i zazębiają wzajemnie, tworząc przestrzenną strukturę "zamka błyskawicznego", do którego mogą dołączać inne białka. Wystarczy kilka takich segmentów białek do utworzenia amyloidu lub poprzedzającego go najpierw dwóch, a następnie zbiorowiska włókienek ściśle się zazębiających (14, 37, 107).

Krwiak śródmózgowy, będący wynikiem angiopatii amyloidowej ma raczej charakter płatowy i występując częściej u osób w podeszłym wieku (52), chociaż opisywane są postacie rodzinne krwiaków śródmózgowych, których przyczyną jest duplikacja genu białka prekursorowego amyloidu (APP, amyloid precursor protein)

(17). Zmiany amyloidowe dotyczą także oponowych naczyń krwionośnych, powodując krwawienie np. podpajęczynówkowe lub do przestrzeni podtwardówkowej.

W angiopatii amyloidowej wskutek odkładania amyloidu β w ścianach tętniczek mózgu, dochodzi do nagłego powikłania, jakim jest krwiatek śródmózgowy lub długotrwałe postępujące otępienie, szczególnie pod postacią choroby Alzheimera. Rozpuszczalne i nierozpuszczalne postaci beta amyloidu (Ab, amyloid β) akumulują się w korze mózgu, a także w płynie pozakomórkowym istoty białej, szczególnie podkorowo. Istnieje bliski związek pomiędzy krwakiem śródmózgowym, a angiopatią amyloidową u osób w podeszłym wieku (99). Wzrastające ilości Ab odkładane w błonie podstawnej ściany tętnicy, przez co komórki mięśni gładkich błony środkowej tętniczek ulegają uszkodzeniu, a ściana naczynia z nierozpuszczalnym Ab staje się krucha i podatna na przerwanie, czego wynikiem jest krwiatek śródmózgowy (66). Badania MR wykazały, że większość krwiateków śródmózgowych w angiopatii amyloidowej występuje w płatach skroniowym lub czołowym oraz w obszarze unaczynienia tętnic tylnych mózgu (76). Nierozpuszczalny β amyloid wypiera komórki mięśni gładkich w błonie środkowej czyniąc tętnicę bardziej kruchą. Krwiaki śródmózgowe w angiopatii amyloidowej, często związane są z nadciśnieniem tętniczym, umiejscowione są korowo lub podkorowo, często osiągają dużą objętość z tendencją do przebiccia się do przestrzeni podpajęczynówkowej i/lub do komór mózgu. Nawrót krwiaka płatowego wskazuje na angiopatię amyloidową (15, 35, 76).

Odkładanie się amyloidu w błonie środkowej tętnicy powoduje łamliwość tętnic. Cząsteczki fibryny gromadzą się wokół miejsca krwawienia celem jego zatrzymania. Jednak nie wspomaga tego mechanizmu obronnego autoregulacja naczyniowa, gdyż angiopatia (amyloidowa lub nadciśnieniowa) hamuje zdolności kurczliwe tętnic (110).

1.4. Patofizjologia rozwoju samoistnego krwiaka śródmózgowego

1.4.1. Patofizjologia okołokrwiakowego uszkodzenia mózgu

Konieczne jest lepsze zrozumienie patofizjologii okołokrwiakowego uszkodzenia mózgu, aby dokładniej ustalić schematy postępowania. Wiadomo, że początkowo krwiak śródmózgowy rozprzestrzenia się pomiędzy włóknami istoty białej, czyniąc ograniczoną i niewielką destrukcję, pozostawiając ogniska nieuszkodzonych tkanek mózgu wewnątrz i w otoczeniu krwiaka śródmózgowego. Jednakże z upływem czasu procesy destrukcyjne w mózgu ulegają dynamizacji i krwiak zaczyna się powiększać głównie w pierwszych 24 godzinach, zwiększając dodatkowo uszkodzenie neuronalne. Obok efektu masy krwiaka śródmózgowego obserwowanego na początku procesu, jego obecność indukuje wczesne zmiany patologiczne w otaczającym mięszu mózgu. Należą do nich: martwica neuronalna i glejowa, obrzęk mózgu oraz uszkodzenie bariery krew-mózg, co odpowiada za dalszą ekspansję krwiaka i śmierć komórek. Uszkodzenie tkanek mózgu w następstwie krwiaka śródmózgowego jest związane z jego objętością, ale też z mediatorami uszkodzenia mózgu istniejącymi we krwi. Przemawiają za tym obserwacje kliniczne wykazujące, że krwiaki śródmózgowe, u różnych pacjentów położone w zbliżonym miejscu, o podobnej objętości, mają różny przebieg kliniczny i wynik leczenia (7, 13, 53, 108).

Zmniejszenie przepływu krwi w mózgu (cerebral blood flow – CBF) wskutek efektu masy, powoduje niedokrwienie, co było dawniej uważane za główną przyczynę uszkodzenia neuronalnego i obrzęku mózgu w krwaku śródmózgowym. Obecnie wiemy, że krew i substancje zawarte w osoczu odgrywają niezwykle ważną rolę we wtórnym uszkodzeniu mózgu, po krwawieniu śródmózgowym. Mediatorami uszkodzenia mózgu są aminokwasy pobudzające (ekscytotoksyczne), metaloproteinazy macierzy międzykomórkowej (matrix metalloproteinases MMPs) oraz mediatory odczynu zapalnego (26, 87, 89, 102).

W krwiakach śródmózgowych, gdzie nie odkryto przyczyny ich powstania, w większości przypadków, nie ma dowodów wspierających podjęcie otwartej interwencji neurochirurgicznej. Jedynym wyjątkiem jest krwiak śródmózgowy

pochodzący z tętniaka lub naczyniaka mózgu, gdzie embolizacja wady naczyniowej i usunięcie krwaka śródmózgowego są postępowaniem z wyboru (19, 20).

Uważa się, że czynne krwawienie w krwaku śródmózgowym zatrzymuje się w czasie obejmującym minuty. Wartenberg i Mayer na podstawie badań KT wykazali jednak, że krwac śródmózgowy ulega progresji w czasie pierwszych 24 godzin (114). U co najmniej 38% chorych stwierdzano 33% zwiększenie objętości krwaka śródmózgowego w czasie pierwszych 24 godzin od pojawienia się objawów. Wśród tych przypadków zwiększenie objętości krwaka śródmózgowego wystąpiło już w pierwszej godzinie u 26% pacjentów. Procesowi temu towarzyszyło pogorszenie stanu neurologicznego i stanu świadomości w Glasgow Coma Scale (GCS) u 1/3 pacjentów w czasie 1 godziny od wykonania pierwszego badania KT, a u 25% chorych podczas następnych 20 godzin. Natomiast u 34% pacjentów, bez radiologicznych wykładników zwiększenia objętości krwaka, stan neurologiczny chorego uległ pogorszeniu w czasie pierwszych 24 godzin od stwierdzenia obecności krwaka śródmózgowego. Najczęstszy, wczesny wzrost krwaka śródmózgowego następuje w czasie 6 godzin od początku objawów, chociaż niektóre badania wskazują na okres pomiędzy 6 a 48 godzin (124). Badania KT z kontrastem, MR, angiografia naczyń mózgowych wskazują, że krwawienie jest aktywnym i dynamicznym procesem w pierwszych kilku godzinach od powstania krwaka, co potwierdziły też wcześnie wykonywane operacje neurochirurgiczne. Pilotażowe badania ultra wczesnej ewakuacji operacyjnej samoistnego krwaka śródmózgowego, w czasie 4 godzin od pojawienia się krwawienia, były jednak związane z fatalnym krwawieniem pooperacyjnym u wielu pacjentów, co doprowadziło do rezygnacji z tego sposobu postępowania (57, 81, 94).

Kidwell i Wintermark w 2008 r., na podstawie kolejnych zmian w obrazach KT i MR krwaka śródmózgowego, wyróżnili 5 okresów jego rozwoju: 1 – nadostry (hyperacute), trwający mniej niż 12 godzin; 2- ostry (12 godz. do 2 dni); 3 - wczesny podostry (2 – 7 dni); 4 - późny podostry (8 dni do 1 miesiąca); 5 - przewlekły (>1miesiąca do lat). W okresie nadoстрыm krwac śródmózgowy jest płynny zawierając w 99% utlenowaną hemoglobinę. W czasie następnych kilku godzin tworzy się heterogenny skrzep zawierający komórki krwi, płytki i bogato-białkową surowicę. Gdy skrzep ulega obkurczeniu surowica przechodzi do otaczającego mózgu tworząc odczynowy obrzęk naczyniopochodny (reactive vasogenic edema). W czasie ostrej fazy

oksyhemoglobina ulega stopniowej deoksygenacji i w kolejnej wczesnej podostrej fazie dochodzi do oksydacyjnej denaturacji hemoglobiny, a deoksyhemoglobina stopniowo przechodzi w methemoglobinę (52, 58, 97).

W czasie podostrej fazy rozpad krwinek czerwonych prowadzi do uwolnienia methemoglobiny do przestrzeni zewnątrzkomórkowej z powolnym rozwojem obrzęku naczyniopochodnego. W czasie przewlekłej fazy makrofagi i otaczające komórki astrogleju dokonują fagocytozy krwika. Zewnątrzkomórkowa methemoglobina zalega w makrofagach przechodząc w hemosyderyne i ferrytynę (37, 39, 45, 94).

Ostatecznie krwiak ulega całkowitemu wchłonięciu, pozostawiając wypełnioną płynem torbiel lub bliznę gębszą. Na te zmiany czasowe krwika wewnątrzmożgowego wpływają miejscowe zmiany hematokrytu, pH i ciśnienia parcjalnego tlenu. Hemostaza w krwiku śródmózgowym rozpoczyna się poprzez miejscowe uczynnienie dróg hemostatycznych, ale też przez mechaniczną tamponadę (33, 41, 110).

1.4.2. Objawy kliniczne krwika śródmózgowego

Krwiak śródmózgowy może występować jako bezobjawowy (przypadkowe odkrycie krwika w badaniach diagnostycznych lub w autopsji) lub powodować uszkodzenie wynikające z rozwarstwienia tkanek mózgu przez krew (skutkujące przerwaniem dróg istoty białej) oraz efekt masy. Jeżeli objętość krwika jest mniejsza od 10 ml to powrót do zdrowia następuje szybko. Natomiast objętość powyżej 60 ml i śpiączka (Glasgow Coma Score poniżej 9) związane są z 90% śmiertelnością. Stwierdzono, że zwykle dochodzi do ekspansji krwika w ciągu pierwszych 6 godzin po pojawieniu się pierwszych objawów krwika. Ekspansja krwika sięga od 36% do 38% w pierwszych 3 godzinach określanych „oknem terapeutycznym”. Zły efekt leczenia w krwiku śródmózgowym często można przewidzieć na podstawie stanu świadomości. Wiek i choroba serca również korelują ze złym wynikiem leczenia. Innymi wskaźnikami złego wyniku leczenia to obecność cukrzycy i/lub hyperglikemii przy przyjęciu. Wykazano, że cukrzyca i hyperglikemia u pacjentów nie leczonych z powodu cukrzycy wpływają na wyższą śmiertelność określaną po 30 dniach i po 3

miesiącach. Przewlekła cukrzyca związana jest ze zwiększonym napięciem mięśni gładkich naczyń i zmniejszoną zdolnością do autoregulacji. Jednak nie ma dowodów przy braku nadciśnienia na bezpośredni wpływ cukrzycy na arteriole mózgu. Hyperglikemia ma bardziej znaczącą rolę, gdy dochodzi do niedokrwienia mózgu wskutek ucisku przez krwiak lub reaktorami chirurgicznymi podczas operacji. Badanie MR mózgu w sekwencji T2 jest bardzo użyteczne w wykrywaniu mikrokrwawień wewnątrzmoźgowych. Mikrokrwawienia często poprzedzają krwiak śródmózgowy, występują w nadciśnieniu, powodują udary lakunarne (lacunar stroke), niedokrwienie mózgu w obrębie małych naczyń krwionośnych i są wskaźnikiem uogólnionej mikroangiopatii z tendencją do krwawień (105, 106).

1.5. Zmiany śródmózgowe spowodowane krwiakiem

1.5.1. Powiększenie krwiaka śródmózgowego

Seryjne badania neuroobrazowe wykazały, że 20–38% krwiaków powiększa się w czasie pierwszych 36 godzin. Krwiaki większe niż 25 cm³ wzrastają w czasie pierwszych 6 godzin. Na rozwój krwiaka mają też wpływ podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i hiperglikemia (74, 92).

Butcher i Laidlaw u ok. 73% chorych, u których wykonano badanie KT po 3 godzinach od powstania objawów samoistnego krwiaka śródmózgowego, wykazali jego powiększenie, a 35% miało kliniczne objawy wzrostu krwiaka. W większości krwiaków powiększenie występuje w czasie pierwszych 3 godzin, chociaż jest obserwowane do 12 godzin od chwili powstania krwiaka. Obrzęk okołokrwiakowy zwiększa swoją objętość o 75% w pierwszych 24 godzinach od krwawienia śródmózgowego, osiągając maksimum około 5-6 dnia, z utrzymywaniem się do 14 dni. Obrzęk pojawia się wraz z krwiakiem wewnątrzczaszkowym, ale zwiększa się często w pierwszych 24 godzinach od krwawienia. Osłabienie metabolizmu i gorsza perfuzja tkanek mózgu zwane fazą hibernacji, z zaburzeniem czynności mitochondriów, występują w tkankach mózgu otaczających krwiaka. Wysokie ciśnienie wewnątrzczaszkowe i niska perfuzja mózgowa stanowią wysokie ryzyko uogólnionego niedokrwienia. Faza reperfuzji może

trwać od 2 do 14 dni, a normalizacja pojawia się po 14 dniach, osiągając normalny przepływ mózgowy krwi (16, 28, 33, 119, 120).

Do czynników ryzyka wzrostu wczesnego samoistnego krwiaka śródmózgowego należą: objętość krwiaka pow. 25 cm³, nieregularny kształt krwiaka, wysokie średnie ciśnienie skurczowe krwi ≥ 200 mm Hg, obecność zaburzeń świadomości, szczególnie GCS score ≤ 8 , zawał mózgu w katamnezie, choroba wątroby, hiperglikemia, hipocholesterolemia, obniżony poziom fibrynogenu (87 mg/dl), podwyższony poziom fibrynogenu w surowicy 523 mg/dl, wzrost liczby neutrofilii o 1000 na jednostkę pomiaru, krwawienie dokomorowe (8, 42, 43, 44).

1.5.2. Znaczenie objętości samoistnego krwiaka śródmózgowego

Broderick i wsp. określili objętość krwiaka jako najważniejszy, pojedynczy czynnik prognostyczny zakresu 30-dniowej śmiertelności. Zatem jest właściwe skierowanie terapii na zahamowanie krwawienia tak wcześnie jak to jest możliwe, aby poprawić stan neurologiczny chorego i zmniejszyć śmiertelność. Określenie objętości krwiaka śródmózgowego przeprowadzane jest na podstawie badań KT lub MR. Uzyskane dane są przydatne w prognozowaniu przebiegu klinicznego i sposobu leczenia (8, 19, 68, 125).

Formuła obliczeniowa objętości krwiaka śródmózgowego jest oparta na założeniu, że jego kształt jest eliptyczny. Wybierana jest warstwa zawierająca maksymalną średnicę krwiaka (zwykle w jego części środkowej), maksymalna długość liniowa (A) wyrażona jest w cm. Prostopadła do niej szerokość (B) mierzona jest w cm. Grubość (C) krwiaka śródmózgowego obliczana jest jako ilość płaszczyzn, na których krwiak jest widoczny pomnożona przez ich grubość osiągająca zwykle 0.5–1.0 cm. Objętość krwiaka jest wtedy obliczana jako $A \times B \times C$ podzielone przez 2 (113, 114).

1.5.3. Obrzęk mózgu okołokrwiakowy i znaczenie bariery krew-mózg w jego rozwoju

Obrzęk mózgu, czyli wzrost zawartości wody w mięszu mózgu jest reakcją na uszkodzenie (urazowe lub nieurazowe) powodujące wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (16).

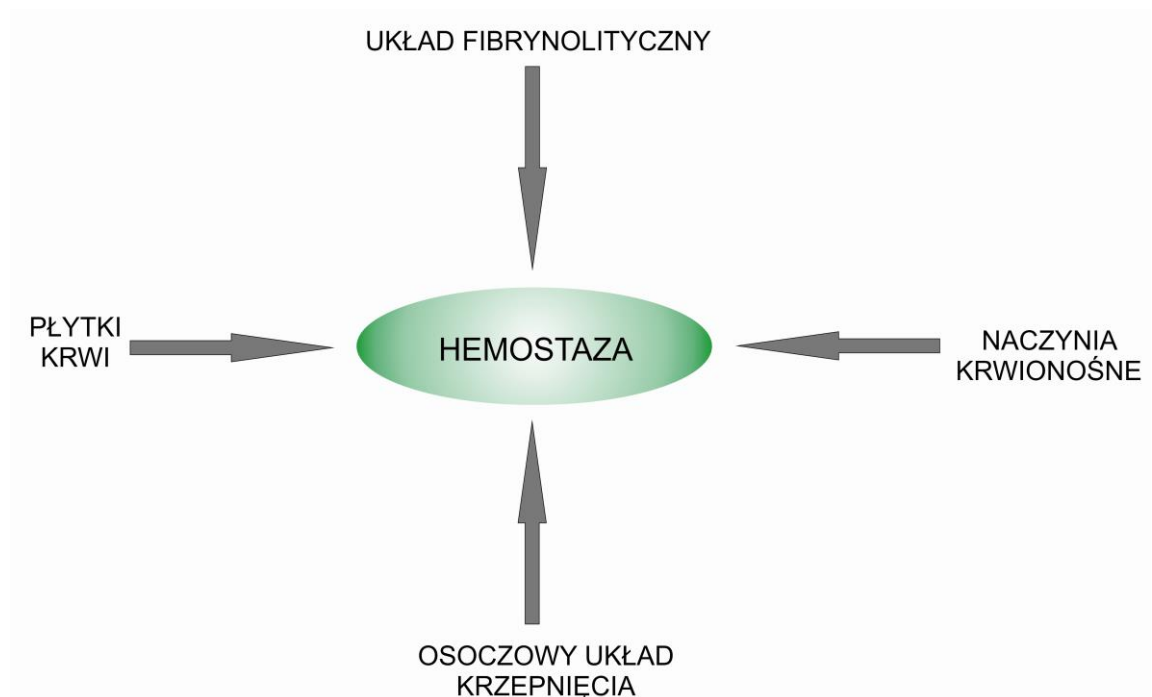
Zmiany wodno-elektrolitowe i białkowe występują w komórkach i/lub przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Pierwszego rozróżnienia rodzaju obrzęku na cytotoksyczny i wazogeniczny dokonał Igor Klatzo w oparciu o badania doświadczalne na kotach (55, 98). Obecnie wyróżniamy następujące rodzaje obrzęków mózgu: cytotoksyczny (śródkomórkowy), naczyniopochodny (pozakomórkowy, interstycjalny), w przebiegu wodogłowia wewnętrznego, jonowy (zmiany homeostazy jonowej) i mieszany. Oba te rodzaje obrzęków, chociaż mają początek naczyniopochodny lub śródkomórkowy, współlistnieją ze sobą w późniejszych fazach. Obecność obrzęku około-krwiakowego można stwierdzić na podstawie badań neuroobrazowych mózgu (47).

Obrzęk okołokrwiakowy współuczestniczy we wzroście około krwiakowej objętości mózgu o prawie 75%, wydatnie przyczyniając się do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Tworzenie się obrzęku wokół krwiaka śródmózgowego następuje w trzech wyraźnych okresach czasowych: pierwsze godziny po powstaniu krwiaka śródmózgowego, gdy zaczyna się formowanie skrzepu. Nie stwierdzono udziału krwinek czerwonych znajdujących się w obrębie krwiaka w tworzeniu obrzęku. W drugim okresie, gdy dochodzi do uczynnienia kaskady krzepnięcia, co ma miejsce podczas następnych 24 do 48 godzin, trombina aktywizuje i pobudza tworzenie obrzęku oraz dalsze uszkodzenie BBB. Trzeci okres tworzenia obrzęku rozpoczyna się, gdy czerwone ciała krwi w krwiaku ulegają rozpadowi a hemoglobina i produkty jej rozpadu osadzają się w tkankach mięszu mózgu rozpoczynając proces zapalny. Informacje dotyczące natury tego obrzęku pochodzą z badań na zwierzętach (34, 53, 56, 90, 125).

1.6. Fizjologia układu hemostazy

1.6.1. Znaczenie hemostazy

Hemostaza to zespół mechanizmów fizjologicznych, które zapewniają sprawne hamowanie krwawienia po przerwaniu ciągłości ściany naczyń krwionośnych oraz utrzymują płynność krążącej krwi. Prawidłowa hemostaza zależy od równowagi i współdziałania czterech podstawowych składników: naczyń krwionośnych, płytek krwi, białek układu krzepnięcia, inhibitorów i białek układu fibrynolitycznego. Według powszechnej definicji, hemostaza jest to zespół procesów, które zapewniają sprawne hamowanie krwawień po przerwaniu ciągłości łożyska naczyniowego i utrzymujących krew w stanie płynnym (3, 18).



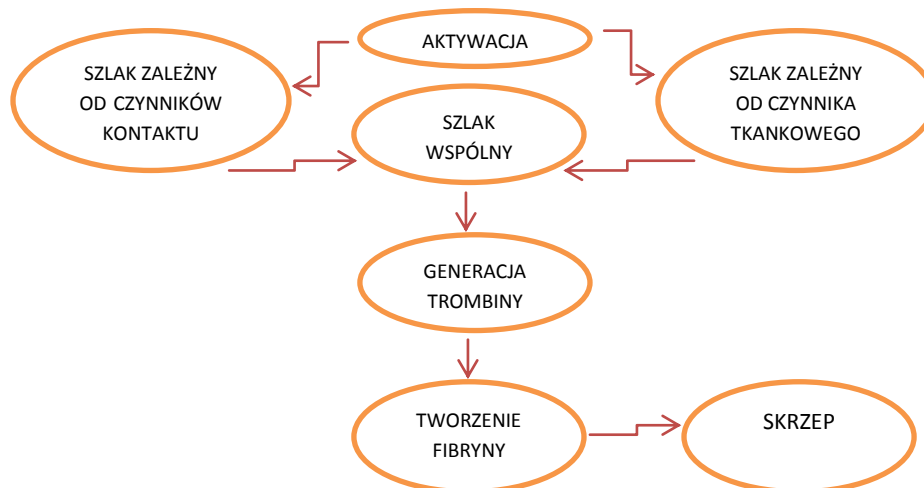
Rycina 1. Funkcje hemostazy – schemat ogólny.

W reakcji naczyniowo- płytkowej zwanej hemostazą pierwotną najpierw aktywacji ulegają płytki krwi i równocześnie dochodzi do skurczu naczynia. Efektem tego jest wytworzenie czopu płytkowego, który doraźnie wypełnia uszkodzenie. Faza osoczowa zwana hemostazą wtórną to wytworzenie skrzepu, niestabilny i wiotki czop płytkowy wymaga utrwalenia poprzez sieciowanie czopu włóknikiem wytworzonym przez układ krzepnięcia. Fibrynoliza, czyli rozpuszczenie skrzepu, które ma na celu zachowanie równowagi pomiędzy układem prokoagulacyjnym, a układem antykoagulacyjnym, co w efekcie pozwala na utrzymanie płynności krążącej krwi. Jednakże, w ośrodkowym układzie nerwowym, brak równowagi między układami pro-i antykoagulacyjnym, spowodowane dziedzicznymi lub nabytymi czynnikami, mogą powodować krwawienia lub choroby zakrzepowe (88, 91).

1.6.2. Układ krzepnięcia

Końcowym efektem aktywacji układu krzepnięcia krwi jest zmiana rozpuszczalnego białka osocza- fibrynogenu w sieć przestrzenną fibryny i wytworzenie skrzepu. Układ ten uruchamiany jest wówczas, gdy dochodzi do przerwania ciągłości naczynia krwionośnego lub uszkodzenia jego ściany. W warunkach fizjologicznych zapewnia to ochronę organizmu przed utratą krwi, ale w warunkach patologicznych może być przyczyną upośledzenia drożności lub też całkowitego zamknięcia naczynia, co może się objawić niedokrwieniem lub martwicą różnych obszarów organizmu. Aktywacja układu krzepnięcia to kaskada oddziałujących na siebie i powiązanych ze sobą kilkunastu różnych czynników, w tym 12 białek osocza, fosfolipidów błon komórkowych, kofaktorów białkowych i jonów wapnia. Wyodrębnienie i poznanie funkcji wielu białek osocza odkryto dzięki ustaleniu ich genetycznie uwarunkowanych niedoborów. Eponimy : czynnik Stuarta, czynnik Christmаса, czynnik Hagemana, czynnik Fletchera i czynnik Fitzgeralda pochodzą od nazwisk pierwszych chorych, u których wykryto ich wrodzony niedobór. Proces aktywacji odbywa się za pomocą dwóch niezależnych dróg (torów): zewnętrznej i wewnętrznej. Schemat ten został opracowany w latach sześćdziesiątych i w ogólnym zarysie nie uległ zmianie (50). Szlak wewnętrznej – zależny od czynników kontaktu jest wynikiem reakcji zachodzących wyłącznie pomiędzy składnikami osocza i płytek, trwa kilka minut. Szlak

zewnątrzpochodny zależny od czynnika tkankowego, w którym proces przebiega z udziałem lipoproteidy tkankowej (tromboplastyna tkankowa= TF) uwolnionej z uszkodzonych tkanek i trwa kilka sekund. Te dwa niezależne tory aktywacji można ocenić za pomocą dwóch podstawowych testów laboratoryjnych: czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) i czasu (wskaźnika) protrombinowego (PT) (62, 67, 91).



Rycina 2. Układ krzepnięcia- schemat ogólny.

1.6.3. Płytki krwi

Ocenę funkcji płytek w precyzyjny sposób można przeprowadzić na podstawie testów laboratoryjnych, oceniających bezpośrednio agregację płytkową *in vitro* oraz metodą pośrednią, mierząc stężenia metabolitów tromboksanu w surowicy krwi oraz moczu, co pozwala wnioskować o agregacji *in vivo*. Badanie czasu krwawienia jest metodą o mniejszym znaczeniu klinicznym ze względu na subiektywizm oceny, dyskomfort pacjenta i możliwość pozostawienia blizn, a także małą powtarzalność wyników. Płytki krwi to najmniejsze krwinki o kształcie dyskooidalnym, średnicy 2-4mm, pozbawione jądra. Płytki pełnią dwie zasadnicze funkcje: tworzą czop płytkowy oraz biorą udział w reakcjach układu krzepnięcia. Pierwsza funkcja płytek sprowadza się do oddziaływania ze ścianą naczynia oraz oddziaływania płytka- płytka. Oddziaływania te są możliwe dzięki systemom receptorów glikoproteinowych, np.:

kompleks GPIIb/GPIIIa oraz GPI/V/IX- kompleks receptorowy dla czynnika von Willebranda. Udział w układzie krzepnięcia, wpływ na hemostazę pierwotną oprócz systemów receptorów, polega głównie na uwalnianiu substancji czynnych z ziarnistości struktur wewnętrznych płytek krwi (79).

1.6.4. Ściana naczyń krwionośnych

W procesie hemostazy uczestniczy głównie błona wewnętrzna ściany naczyniowej- intima. Powierzchnię komórek śródbłonna, zwróconą do światła naczyń, pokrywa glikokaliks, czyli mieszanina glikolipidów i glikozaminoglikanów, z których większość to siarczan heparanu, mający właściwości antykoagulacyjne. Na przeciwwzkrzepowe właściwości śródbłonna naczyń krwionośnych składa się także uwalnianie: prostacyklin i tlenku azotu (NO), które hamują adhezję i agregację płytek; ektonukleotydaz- enzymów rozkładających ADP do adenozyiny, która hamuje agregację płytek; trombomoduliny, która wiążąc trombinę inicjuje antykoagulacyjne działanie układu białka C; tkankowego aktywatora fibrynolizy, który umożliwia rozpuszczenie fibryny. W stanach patologicznych może dochodzić do upośledzenia przeciwwzkrzepowych właściwości śródbłonna. Endotoksyny i prozapalne cytokiny (IL-1 i TNF) wyzwalają w komórkach śródbłonna syntezę i ekspresję powierzchniową TF- czynnika tkankowego, uwalniają czynnik aktywujący płytki (PAF) oraz PAI, tłumią ekspresję trombomoduliny oraz syntezę i uwalnianie t-PA. Mediatorzy stanu zapalnego powodują także ekspozycję selekty i integryn- białek uczestniczących we wzajemnej adhezji komórek śródbłonna, leukocytów i płytek. Zjawisko to odgrywa istotną rolę w zatykaniu mikrokrążenia przez zlepy płytkowe, leukocytowo- płytkowe i w powstawaniu mnogich zakrzepów w przebiegu procesów zapalnych (10,11).

1.6.5. Układ fibrynolizy

Układ fibrynolityczny jest odpowiedzialny za regulowanie odkładania fibryny i jej usuwanie z krążenia. Jest to także układ wieloskładnikowy złożony z krążącego proenzymu, plazminogenu oraz jego aktywatorów i inhibitorów aktywatorów. Aktywacja konwersji plazminogenu do plazminy może przebiegać na jednej z trzech dróg: wewnątrzpochodnej, zewnątrzpochodnej oraz pod wpływem leków trombolitycznych. W drodze zewnątrzpochodnej aktywację układu fibrynolizy dokonuje się przez tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA tissue plasminogen activator), który uwalniany jest ze śródbłonna w następstwie jego uszkodzenia, ale również podczas wysiłku fizycznego, jak i stresu emocjonalnego. Tkankowy aktywator plazminogenu posiada zdolność wiązania z fibryną, co powoduje zwiększenie efektywności jego oddziaływania na przekształcanie, przyłączonego do skrzepu lub zakrzepu, plazminogenu w plazminę. Dzięki temu aktywacja fibrynolizy zachodzi głównie w miejscu odłożonych złożeń fibryny, a nie w krążącym osoczu. Głównymi inhibitorami aktywatorów plazminogenu są PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) i PAI-2 (plasminogen activator inhibitor-2) (22, 51, 76, 77).

1.7. Leki wpływające na układ hemostazy

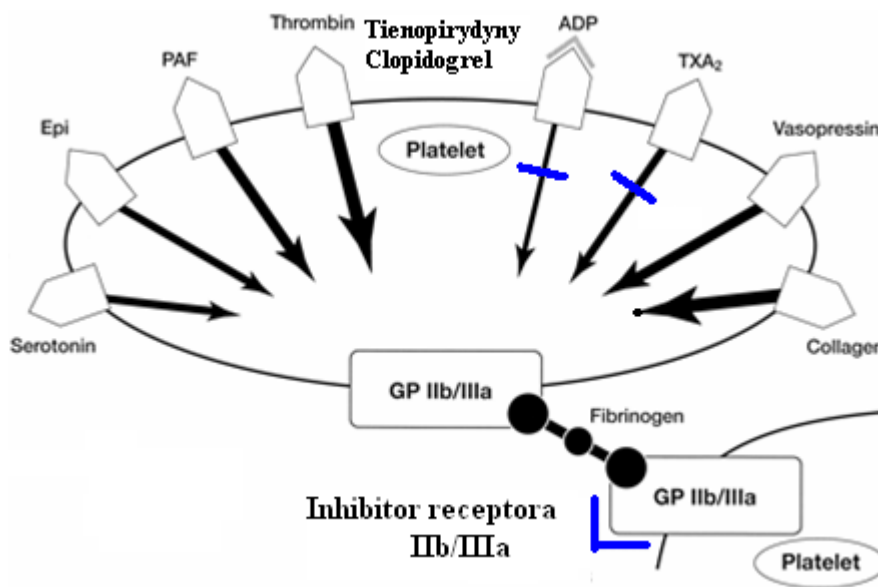
1.7.1. Leki przeciwplatekcyjne

Wśród najpopularniejszej grupy leków przeciwplatekcyjnych na pierwszym miejscu należy wymienić kwas acetylosalicylowy (ASA). Główny mechanizm działania ASA polega na trwałym hamowaniu cyklooksygenazowej aktywności syntazy 1 (COX-1) i syntazy 2 (COX-2). Działanie przeciwzakrzepowe polega na hamowaniu produkcji PGH₂, a tym samym w dalszym etapie zahamowanie wytwarzania tromboksanu A₂, który odpowiedzialny jest pośrednio za agregację płytek krwi oraz skurcz naczyń krwionośnych. Kwas acetylosalicylowy hamuje aktywację płytek krwi zależną od tromboksanu A₂. Jego czas działania utrzymuje się przez 4-7 dni, a stosowana dawka - 100-300mg. Ograniczeniem skuteczności ASA jest, zaobserwowane po raz pierwszy

w latach 90-tych, osłabienie wrażliwości płytek krwi na aspirynę, występujące z częstością od 8-45%. Przyczyny aspirynooporności nie są obecnie jednoznacznie wyjaśnione. Wśród koncepcji oporności na aspirynę wyróżnia się czynniki genetyczne, stany zapalne, hipercholesterolemię, osobnicze różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice ASA. Oceny oporności na ASA dokonuje się przy pomocy różnych metod: agregometria, pomiar czasu okluzji, turbidymetria, tromboelastografia i analiza wydalania 11-dehydrotromboksanu z moczem, najczęściej wykorzystuje się analizator agregacji płytek krwi PFA100 (36, 79, 86, 118).

Pochodne tienopirydyny- (tiklopidyna, kłopidogrel) hamują aktywację zależną od difosforanu adenozyliny (ADP), czas działania 2-4dni. Kłopidogrel osiąga swoje stężenie terapeutyczne w 1h po podaniu. Tiklopidyna i kłopidogrel blokują selektywnie indukowaną przez adenozylo-5'-difosforan (ADP) agregację płytek poprzez nieodwracalną modyfikację struktury płytkowego receptora ADP (112).

Dożylne inhibitory receptora płytkowego IIb/IIIa (abciximab- Reo-pro, tirofiban, eptifibatyd) hamują agregację płytek krwi przez receptor GP IIb/IIIa, czas działania do 48h. Zastosowanie dożylne lub dotętnicze powoduje połączenie się z receptorami GP IIb/IIIa w ciągu 10 min. Ponieważ receptor ten jest ostatnim elementem na szlaku agregacji płytek, to jego blokada uniemożliwia agregację płytek bez względu na to, jaki czynnik doprowadza do ich aktywacji (tromboksan A2, epinefryna, serotonina, ADP). Jednak zapobieganie tworzenia skrzepliny, nie powoduje zaburzenia adhezji płytek do uszkodzonego śródbłonka (mechanizm zależny od receptora GP Ib/IIa), co pozwala na utrzymanie hemostazy w miejscu uszkodzonego naczynia (3, 11, 49, 50).



Rycina 3. Schemat działania leków przeciwplatekowych wg Arjomand i Vorchheimer (6, 112).

1.7.2. Leki przeciwzkrzepowe

Leki przeciwzkrzepowe stosowane są głównie w prewencji udaru mózgu, u chorych z przewlekłym migotaniem przedsionków, w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi oraz w prewencji i leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Stosowane od wielu lat preparaty to heparyna, pierwszy raz zastosowana w 1935 roku, a w 1983 wprowadzono heparynę drobnocząsteczkową. W 1948 roku wyodrębniono dikumarol - warfarynę o silnym działaniu przeciwzkrzepowym, która początkowo weszła na rynek amerykański, jako trucizna na szczury. Dopiero w 1953 r. w Europie opatentowano pochodną hydroksykumaryny - acenokumarol, a w 1954 roku zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych warfarynę. W początkach lat pięćdziesiątych XX wieku zarejestrowano w Japonii pierwszy inhibitor trombiny - syntetyczny małowcząsteczkowy peptydomimetyk argatroban. Wśród najnowszych leków przeciwkrzepliwych wymienić należy bezpośredni inhibitor trombiny- eteksylat dabigatranu oraz doustny bezpośredni inhibitor czynnika Xa- rywaroksaban, zarejestrowane po raz pierwszy w 2008 roku (78).

Heparyna zwiększa aktywność antytrombiny III (1000x szybciej łączy się z aktywną trombiną), hamuje aktywność czynnika Xa poprzez hamowanie przekształcenia protrombiny w trombinę. Okres połowicznej eliminacji heparyny jest zmienny osobniczo i wynosi 1 – 6 h, czas działania heparyny wynosi zwykle 2 – 4 h. Celem odwrócenia działania heparyny podajemy siarczan protaminy 1mg na 100 IU heparyny z uwzględnieniem upływu czasu od ostatniej dawki heparyny- zmniejszenie dawki siarczanu protaminy o 0,25mg na 100IU na każdą upływającą godzinę (3, 11).

Antagoniści witaminy K (Dikumarol, Acenokumarol, Warfaryna) są doustnymi antykoagulantami pochodnymi kumaryny. Witamina K jest niezbędna do prawidłowej syntezy części czynników układu krzepnięcia krwi: II, VII, IX, X. Pochodne kumaryny modyfikują przemianę witaminy K oraz jej 2,3-epoksydu i w ten sposób zaburzają γ -karboksylację, której wymagają wyżej wymienione czynnik krzepnięcia do uzyskania aktywności biologicznej. Antagoniści witaminy K działają z 2-4 dniowym opóźnieniem do czasu wyczerpania się obecnych w krwi pełnowartościowych czynników krzepnięcia. Dawki muszą być dobierane indywidualnie ze względu na osobniczą wrażliwość (czynniki genetyczne). Antagoniści witaminy K hamują także karboksylację regulatorowych białek antykoagulacyjnych C, S i Z, co skutkuje ich działaniem prokoagulacyjnym. Stąd u chorych z zakrzepicą leczenie pochodnymi kumaryny powinno rozpocząć się wraz z podawaniem heparyny do czasu uzyskania wartości terapeutycznej wskaźnika INR. Dieta bogata w witaminę K (groszek, kapusta, sałata, soja, szpinak, wątroba) i podanie witaminy K osłabiają działanie antagonistów witaminy K, natomiast choroby wątroby, alkohol, zespół nerczycowy, nadczynność tarczycy, biegunki, antybiotyki nasilają działanie przeciwkrzepliwe. Czas połowicznego rozpadu leku ($T_{1/2}$) wynosi 11h. Podanie witaminy K doustnie powoduje stopniowy spadek INR w ciągu 12-24h. Podanie dożylne powoduje stopniowy spadek INR w ciągu 6-8h. Szybkie odwrócenie działania pochodnych kumaryny uzyskuje się po przetoczeniu czynników krzepnięcia, PCC i FFP. Świeżo mrożone osocze musi być dobierane zgodnie z grupą krwi pacjenta. Wymaga rozmrożenia. Celem osiągnięcia efektu konieczne jest przetoczenie dużej objętości. Jednostki osocza nie zawsze mają jednakowy poziom czynników krzepnięcia. Ryzyko TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury), czyli powikłania poprzetoczeniowego cechującego się ostrą niewydolnością oddechową, niekardiopochodnym obrzękiem płuc, pojawia się

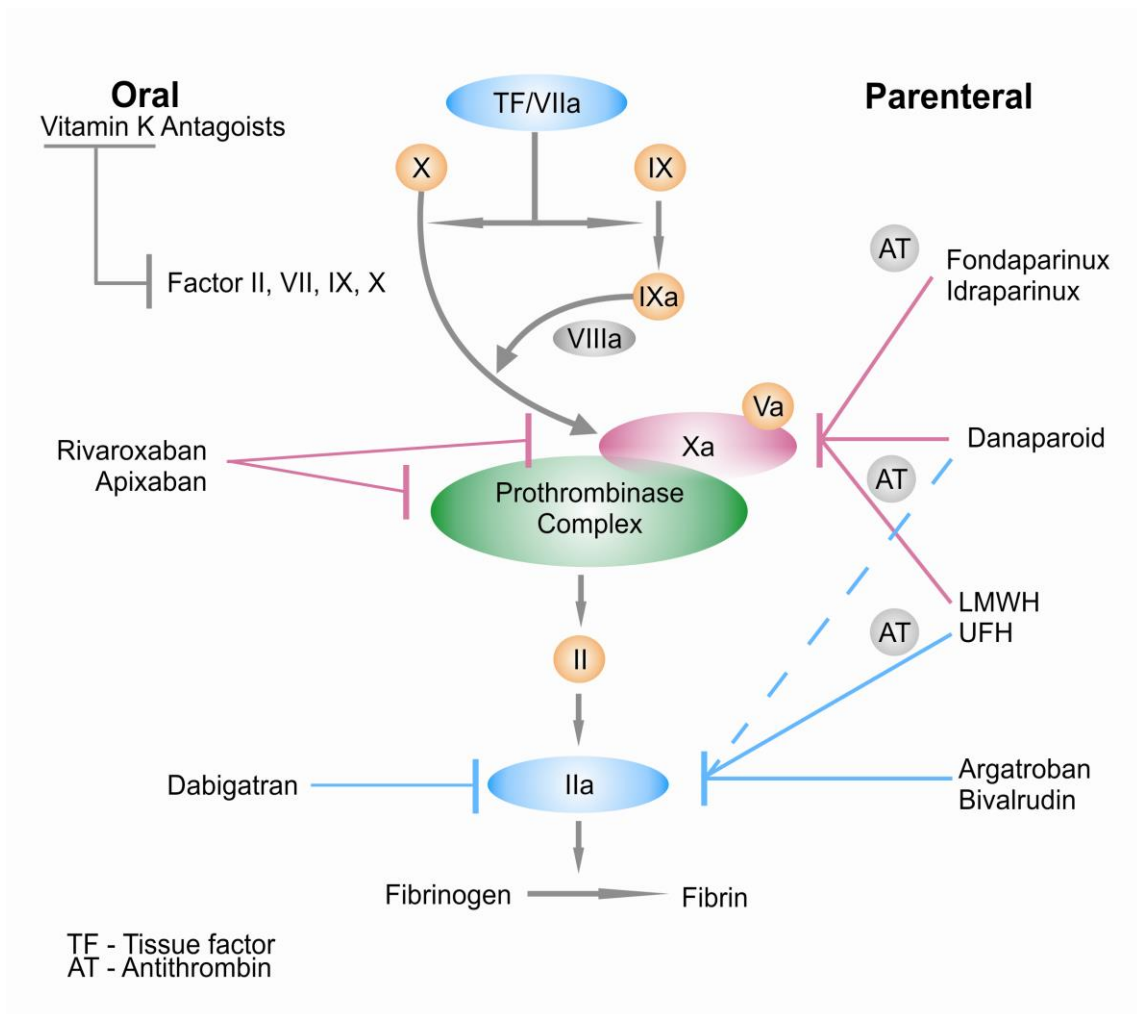
w trakcie lub w 1-6 godzin po transfuzji. Śmiertelność z powodu tego typu powikłań sięga 5-25%. Przyczyna nie jest do końca znana, ale przypuszcza się, że są to przeciwciała leukocytarne (dawcy lub biorcy), biologicznie czynne lipidy lub cytokiny w przechowywanej krwi. Koncentratu kompleksu protrombiny (prothrombin complex concentrate (PCC) nie ma potrzeby dobierania zgodnie z grupą krwi. Może on być przechowywany w temperaturze pokojowej. Innymi zaletami w porównaniu z świeżo mrożonym osoczem to mała objętość, całkowite bezpieczeństwo wirusologiczne, brak ryzyka wystąpienia TRALI oraz standaryzacja liczby jednostek czynnika w opakowaniu (2, 65, 82).

Kolejną grupę leków przeciwzakrzepowych stanowią bezpośrednie inhibitory trombiny. Jako pierwsze stosowane były preparaty dożylnie (Agatroban, Bivalrudin, Dezyrudyna), jednak ze względu na konieczność stosowania parenteralnego i wymóg indywidualizacji schematu dawkowania na podstawie monitorowania wyników badań koagulologicznych, nie jest powszechnie stosowany. Natomiast lek z tej samej grupy- Dabigatran do stosowania doustnego ma coraz szersze zastosowanie w leczeniu między innymi migotania przedsionków czy żyłnej choroby zakrzepowo- zatorowej. Jedną z głównych zalet stosowanie tego preparatu jest brak konieczności stałego monitorowania testami koagulologicznymi. Brak jest powszechnie dostępnej, zwalidowanej metody laboratoryjnej do monitorowania stopnia antykoagulacji. Jedyny komercyjny test potencjalnie zalecany do monitorowania to rozcieńczony czas trombinowy (dTT) oraz czas ekarynowy (ECT), ale konieczna jest jeszcze walidacja. Brak skutecznego antidotum. Szacunkowy czas, po którym można wykonać drobne procedury inwazyjne o niskim ryzyku krwawienia to dwukrotność czasu $T_{1/2}$ (czas $T_{1/2}$: 13,4h). W przypadku potrzeby pilnego leczenia operacyjnego można rozważyć dializy celem eliminacji dabigatranu. W przeprowadzonym badaniu RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy – trial) stwierdzono, że Dabigatran w dawce 150mg 2xdziennie, w porównaniu z Warfaryną dawkowaną, tak aby utrzymywać INR pomiędzy 2.0-3.0, zmniejszył ryzyko udaru mózgu, nie zwiększając częstości poważnych krwawień, a w dawce 110mg 2xdziennie był tak samo skuteczny w zmniejszaniu ryzyka udaru mózgu, przy mniejszym ryzyku poważnych krwawień (25).

Do jeszcze innej grupy leków przeciwzakrzepowych należą inhibitory czynnika Xa, są to doustnie stosowane: Riwaroksaban i apiksaban. Także nie wymagają rutynowego monitorowania. Podobnie jak inhibitory trombiny nie mają swoistego antidotum. Według przeprowadzonych badań klinicznych są podobnie skuteczne jak antagoniści witaminy K, a dają mniejsze ryzyko powikłań ciężkich krwotoków. Stopień działania antykoagulacyjnego można ocenić oznaczając anty-Xa. Riwaroksaban jest usuwany w 65% przez nerki, a apiksaban w 25% tabela 2 i tabela 3.

W przypadku planowanych zabiegów chirurgicznych Inhibitory Xa powinny być odstawione na 30h przed operacją, a w przypadku inhibitorów IIA w zależności od wielkości przesączania kłębuszkowego GFR > 80: 1-2dni, GFR 50: 2-3dni i GFR 30-50: 3-4dni. A w przypadku zabiegów neurochirurgicznych zaleca się dodatkowe wydłużenie tych okresów po odstawieniu leku.

W przypadku powikłań krwotocznych związanych ze stosowaniem riwaroksabanu można podać PCC, rVIIa, aPCC lub aktywny czynnik Xa. Natomiast w przypadku powikłań krwotocznych po stosowaniu dabigatranu: aPCC, rVIIa i hemodializa (24, 25, 80).



Rycina 4. Schemat układu krzepnięcia i działania leków przeciwkrzepliowych wg Becattini (9).

Tabela 2. Właściwości farmakologiczne starszych i nowszych antykoagulantów wg Douketis (25)

Cecha farmakologiczna	Starsze antykoagulanty			Nowe antykoagulanty		
	antagoniści witaminy K	heparyna niefrakcjonowana	heparyny drobnocząsteczkowe	dabigatran	rywaroksaban	apiksaban
mechanizm działania	hamują czynniki II, VII, IX, X	pośredni inhibitor czynnika IIa i inhibitor czynnika Xa	pośrednie inhibitory czynnika Xa; częściowe inhibitory czynnika IIa	bezpośredni inhibitor czynnika IIa	bezpośredni inhibitor czynnika Xa	bezpośredni inhibitor czynnika Xa
bio-dostępność (F _{rel})	100%	100%	100%	6,5%	80%	80%
szczyt działania (t _{max})	4-5 dni	<i>i.v.</i> : natychmiast s.c.: 20-60 min	2-4 h	1-3 h	1-3 h	1-3 h
okres półtrwania	36-42 h	1,0-1,5 h	3-4 h	14-17 h	9-15 h	9-14 h
drogi eliminacji	różne	układ siat.- śródbł.	>80% przez nerki	100% przez nerki	65% przez nerki	25% przez nerki

Tabela 3. Klinicznie ważne cechy klasycznych i nowych antykoagulantów wg Douketis (25)

Cecha	Klasyczne antykoagulanty			Nowe antykoagulanty		
	warfaryna	heparyna niefrakcjonowana	heparyny drobnocząsteczkowe	dabigatran	rywaroksaban	apiksaban
dawkowanie w prewencji	zmienna dawka	5000-7500 IU 2 × dz.	stałe dawki	stała dawka (220 mg/d)	stała dawka (10 mg/d)	stała dawka
dawkowanie w leczeniu	zmienna dawka	zmienna dawka	stałe dawki, zależnie od masy ciała	stała dawka (150 mg 2 × dz.)	stała dawka (20 mg/d)	stała dawka
zmniejszanie dawki w niewyd. nerek	nie	nie	tak	tak	tak	tak
interakcje lekowe	wiele leków	nie	nie	niektóre leki	niektóre leki	niektóre leki
interakcje z pokarmem	tak	nie	nie	nie	nie	nie
monitorowanie laboratoryjne	INR	APTT	anty-Xa	TT? ECT?	anty-Xa	anty-Xa

APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, ECT - ekarynowy czas krzepnięcia, INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany, TT - czas trombinowy

2. Założenia i cele pracy

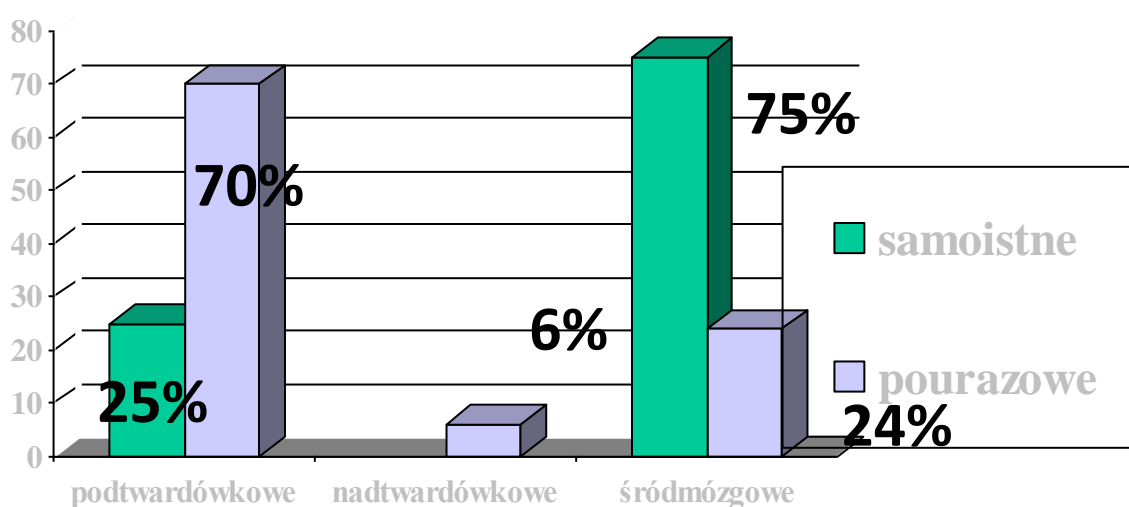
Celem pracy była ocena kliniczna leczonych operacyjnie chorych z samoistnym krwawieniem wewnątrzczaszkowym, którzy przyjmowali leki wpływające na układ hemostazy. Rozpowszechnienie stosowania leków przeciwzakrzepowych zwiększa ryzyko występowania powikłań związanych z krwawieniami, także śródmózgowymi. Zatem wzrasta zaczenie kliniczne jatrogennych krwotoków śródmózgowych, a analiza czynników zwiększających ich ryzyko oraz wpływających na przebieg i rokowanie może dostarczyć danych wpływających na jakość opieki sprawowanej w tej grupie chorych. Pacjenci kwalifikowani do niniejszej pracy przyjmowali małą dawkę aspiryny lub leki z grupy antagonistów witaminy K. Samoistne krwiaki wewnątrzczaszkowe w przebiegu jatrogennych zaburzeń hemostatycznych krwi cechuje wysoka specyfika i odmienność w postępowaniu, leczeniu oraz diagnostyce. Do właściwego postępowanie wśród tej grupy pacjentów konieczna jest znajomość patomechanizmów powstania choroby oraz analiza możliwości leczenia farmakologicznego przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego.

Cele pracy:

1. Analiza danych demograficznych i klinicznych pacjentów z jatrogennymi zaburzeniami hemostatycznymi krwi.
2. Różnice w obrazie klinicznym pacjentów w zależności od pobieranego leku wpływającego na hemostazę.
3. Wpływ czynników ryzyka na wynik leczenia, w zależności od stosowanego leku przeciwzakrzepowego.
4. Możliwości i skuteczność odwrócenia działania leków wpływających na układ hemostazy.
5. Ocena przydatności badań laboratoryjnych zaburzeń hemostazy krwi.

3. Materiał i metodyka

W Katedrze i Klinice Neurochirurgii UM w Poznaniu, w latach 2004-2008, z powodu krwaka wewnątrzczaszkowego leczonych było 1112 pacjentów. W tej grupie krwaki pourazowe stanowiły 68%, a samoistne 32%. Wśród krwaków podtwardówkowych w 70% przyczyną był uraz czaszkowo mózgowy, a 25% to krwaki samoistne.



Rycina 5. Częstość występowania krwaków wewnątrzczaszkowych samoistnych i pourazowych w Klinice Neurochirurgii w Poznaniu w latach 2004-2008.

Analizowany materiał obejmuje 109 chorych z samoistnymi krwiami wewnątrzczaszkowymi, którzy byli leczeni operacyjnie w Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 01.01.2004 - 31.12.2008.

Chorych podzielono na trzy grupy. Do pierwszej grupy chorych obejmującej 28 osób, zakwalifikowano pacjentów, którzy otrzymywali lek przeciwzakrzepowy z grupy antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna). W drugiej grupie chorych obejmującej 48 osób, którzy pobierali jeden z leków przeciwplatekcyjnych: kwas acetylosalicylowy - 45 osób i tiklopidynę - 3 osoby. Trzecią grupę pacjentów (n=33) stanowiły osoby leczące się z powodu nadciśnienia tętniczego. Z badania wykluczono

pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w przebiegu uszkodzenia wątroby, chorób hematologicznych, czy przewlekłe nadużywających alkohol lub środki narkotyczne.

W metodyce badań posłużono się analizą następujących danych:

- wiek, płeć, stan ogólny,
- skale oceny świadomości GCS oraz skala oceniająca wyniki leczenia GOS,
- choroby współistniejące,
- badania neuroobrazowe - tomografia komputerowa głowy (KT) z uwzględnieniem objawów ciasnoty wewnątrzczaszkowej (przesunięcie linii środkowej), objętości krwiaka (tylko krwiaki śródmózgowe według wzoru (AxBxC):2, lokalizacji krwiaka (podtwardówkowy, śródmózgowy, okolica czołowa, skroniowa, ciemieniowa, potyliczna, tylna jama czaszki, przebicie do układu komorowego),
- zastosowane leczenie (kraniotomia, trepanacja otworkowa, drenaż układu komorowego),
- badania laboratoryjne: układ krzepnięcia (INR, czas APTT, fibrynogen, czas protrombinowy, wskaźnik protrombinowy), morfologię, bilirubinę, ASPAT, ALAT, kreatynina, mocznik, glukoza.

Analizowany materiał zgromadzono w bazie danych utworzonej programem Microsoft Excel XP zaimplementowanym na komputerze PC. W celu opracowania materiału posłużono się metodami analizy statystycznej.

W zakresie statystyki opisowej celem scharakteryzowania cech ilościowych użyte zostały wartości: minimalna, maksymalna, mediana, średnia arytmetyczna oraz odchylenie standardowe. Cechy jakościowe opisywane były przez podanie liczebności każdej z kategorii cechy.

Statystykę porównawczą trzech badanych grup wykonano za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Wynik uznajemy za istotny statystycznie, jeśli $p < 0,05$.

W celu oceny wpływu liczby jednostek przetoczonego osocza w grupie antykoagulantów na czas od przyjęcia do operacji wyrażony w godzinach oraz na

parametry układu krzepnięcia użyto korelacje rang Spearmana, używaną wówczas, gdy mamy do czynienia ze skalą porządkową lub interwałową, która nie ma zgodności z rozkładem normalnym oraz korelacje liniową Pearsona, dla skali interwałowej, w której parametry wykazują zgodność z rozkładem normalnym. Do opisu i interpretacji współczynników korelacji przyjęto skalę, która określa siłę związku:

$R=0$ zmienne są nieskorelowane,

$0 < r < 0,1$ korelacja nikła,

$0,1 \leq r < 0,3$ korelacja słaba,

$0,3 \leq r < 0,5$ korelacja przeciętna,

$0,5 \leq r < 0,7$ korelacja wysoka,

$0,7 \leq r < 0,9$ korelacja bardzo wysoka,

$0,9 \leq r < 1$ korelacja prawie pełna.

Współczynnik korelacji może mieć również wartości ujemne, oznacza to wtedy, że gdy jeden parametr rośnie to drugi maleje.

Celem ustalenia korelacji wpływu niektórych czynników w poszczególnych grupach posłużono się testem Chi-kwadrat, gdzie zależność istotna statystycznie istnieje wówczas gdy p testu Chi-kwadrat jest mniejsze od 0,05.

4. Wyniki

Wśród pacjentów pobierających leki z grupa antagonistów witaminy K było 20 kobiet i 8 mężczyzn, co stanowi odpowiednio 71,4% i 28,6%. Natomiast w grupie pacjentów leczonych lekami przeciwplatekowymi proporcje płci były odwrócone 30 mężczyzn (75%) i 15 kobiet (25%). W grupie pacjentów leczących się z powodu nadciśnienia tętniczego obserwowano 17 mężczyzn (51,5%) i 16 kobiet (48,5%).

Tabela 4. Parametry demograficzno- kliniczne

	GRUPA ANTYKOAGULANTY		GRUPA NADCIŚNIENIE		GRUPA PRZECIWPŁYTKOWE	
	L.P. 28		L.P. 33		L.P. 45	
	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std
WIEK	72,61	8,25	57,73	11,59	70,04	12,20
GCS	9,36	4,50	5,79	2,63	10,17	4,30
GOS	2,64	1,75	2,00	1,32	3,10	1,42

Tabela 5. Średnie wartości koagulologii w badanych grupach

	GRUPA ANTYKOAGULANTY		GRUPA NADCIŚNIENIE		GRUPA PRZECIWPŁYTKOWE	
	L.P. 28		L.P. 33		L.P. 45	
	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std
Ilość przetoczonych jednostek osocza	3,06	1,75	-	-	-	-
INR przed podaniem osocza	2,79	1,24	1,06	0,14	1,33	1,65
INR po podaniu osocza	1,33	0,36	-	-	-	-
czas APTT przed podaniem osocza	34,15	10,47	26,02	6,99	30,51	6,03
czas APTT po podaniu osocza	49,00	29,86	-	-	-	-
Fibrynogen przed podaniem osocza	494,63	122,65	404,19	100,58	427,67	138,14
Fibrynogen po podaniu osocza	493,50	104,37	-	-	-	-
Czas protrombinowy przed podaniem osocza	27,28	14,12	13,21	3,98	12,84	1,87
Czas protrombinowy po podaniu osocza	17,72	5,59	-	-	-	-
Wsk. protrombinowy przed podaniem osocza	49,72	26,57	96,12	11,23	98,63	11,95
Wsk. protrombinowy po podaniu osocza	74,59	19,20	-	-	-	-

Tabela 6. Parametry radiologiczne

	GRUPA ANTYKOAGULANTY		GRUPA NADCIŚNIENIE		GRUPA PRZECIWPŁYTKOWE	
	L.P. 28		L.P. 33		L.P. 45	
	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std
max, grubość [cm]	2,08	0,85	10,17	4,22	2,68	0,81
przesunięcie linii środkowej [cm]	1,24	1,28	68,45	46,07	1,67	1,85
objętość krwiaka	68,69	44,87	5,06	8,97	82,52	56,64

Tabela 7. Średnie wartości morfologii w badanych grupach

	GRUPA ANTYKOAGULANTY		GRUPA NADCIŚNIENIE		GRUPA PRZECIWPŁYTKOWE	
	L.P. 28		L.P. 33		L.P. 45	
	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std
WBC	9,52	2,94	13,59	4,01	12,23	4,75
RBC	4,09	0,80	4,60	0,65	4,51	2,01
HGB	12,24	2,41	14,05	1,84	13,89	5,87
HCT	37,41	6,67	42,05	4,64	40,17	10,12
MCV	91,99	5,80	91,96	7,11	91,04	11,53
MCH	30,00	2,35	30,72	2,50	31,14	2,11
MCHC	32,61	1,26	33,39	1,59	38,91	32,50
PLT	215,00	74,50	223,84	61,82	207,60	60,40
PDW	12,65	1,18	12,78	2,06	12,93	2,02
MPV	10,49	0,63	10,27	1,00	10,99	2,82
P-LCR	29,57	4,83	28,48	8,22	29,07	9,37

Tabela 8. Badania biochemiczne w badanych grupach

	GRUPA ANTYKOAGULANTY		GRUPA NADCIŚNIENIE		GRUPA PRZECIWPŁYTKOWE	
	L.P. 28		L.P. 33		L.P. 45	
	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std	Średnia	Odch. std
Bilirubina	1,08	0,47	0,72	0,30	1,66	4,64
ASPAT	36,73	26,14	32,38	26,79	33,57	39,33
ALAT	27,64	18,76	23,23	22,24	26,57	36,18
Białko cał,	6,65	0,89	6,10	1,75	6,28	1,21
Kreatynina	1,02	0,75	0,87	0,40	2,10	6,11
Mocznik	48,05	41,63	32,12	15,55	51,99	52,33
Glukoza	146,00	53,57	160,33	36,41	126,68	38,96

Tabela 9. Statystyka porównawcza trzech badanych grup (test Kruskala-Wallis). Wynik uznajemy za istotny statystycznie jeśli $p < 0,05$

	p testu Kruskala-Wallis	p testu wielokrotnych porównań
WIEK	0,0001	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0001); przeciwplytkowe z nadciśnieniem (0,0002)
GCS	0,0001	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0076); przeciwplytkowe z nadciśnieniem (0,0008)
GOS	0,0046	przeciwplytkowe z nadciśnieniem (0,0047)
przesunięcie lini środkowej [cm]	0,5123	-
objętość krwiaka	0,6997	-
Czas od przyjęcia do operacji [h]	0,0432	antykoagulanty z przeciwplytkowe (0,0463)
Ilość przetoczonych jednostek osocza	0,1530	-
INR	0,0001	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0001); przeciwplytkowe z antykoagulanty (0,0001)
czas APTT	0,1993	-
Fibrynogen	0,1166	-
Czas protrombinowy	0,0001	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0001); przeciwplytkowe z antykoagulanty (0,0001)
Wskaźnik protrombinowy	0,0001	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0001); przeciwplytkowe z antykoagulanty (0,0001)
WBC	0,0013	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0008)
RBC	0,0510	-
HGB	0,0102	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0111)
HCT	0,0181	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0316)
MCV	0,9426	-
MCH	0,1039	-
MCHC	0,0400	antykoagulanty z przeciwplytkowe (0,0456)
PLT	0,5801	-
PDW	0,8953	-
MPV	0,4809	-
P-LCR	0,5978	-
Bilirubina	0,0176	antykoagulanty z nadciśnieniem (0,0135)
ASPAT	0,7312	-
ALAT	0,3011	-
Białko całe	0,2551	-
Kreatynina	0,1127	-
Mocznik	0,0850	-
Glukoza	0,0034	przeciw-plytkowe z nadciśnieniem (0,0022)

Za pomocą testu Kruskala-Wallisa wykazano statystycznie istotną różnicę dla wieku pacjentów między grupami ($p=0,0001$). Test wielokrotnych porównań wykazał, że różnica ta istnieje między grupą antykoagulanty a grupą nadciśnienie ($p=0,0001$), oraz między chorymi leczonymi lekami przeciwplatekowymi a osobami z nadciśnieniem tętniczym ($p=0,0002$). Nie stwierdzono różnicy między grupą chorych leczonych antykoagulantami a otrzymującymi leki przeciwplatekowe.

Wykazano statystycznie istotną różnicę dla skali GCS między badanymi grupami ($p=0,0001$). Test wielokrotnych porównań wykazał, że różnica ta istnieje między grupą chorych leczonych antykoagulantami a chorymi z nadciśnieniem tętniczym ($p=0,00076$), oraz między leczonymi lekami przeciwplatekowymi i osobami z nadciśnieniem tętniczym ($p=0,0008$). Brak różnicy między leczonymi antykoagulantami a lekami przeciwplatekowymi.

Wykazano statystycznie istotną różnicę dla skali GOS między grupami ($p=0,0046$). Test wielokrotnych porównań wykazał, że różnica ta istnieje między grupą przeciwplatekowe a grupą nadciśnienie ($p=0,0047$). Brak istotnej różnicy między grupą antykoagulanty a przeciwplatekowe oraz antykoagulanty i nadciśnienie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przesunięciu linii środkowej, związanej z obrzękiem mózgu i efektem masy oraz objętości krwiaka liczonej według wzoru $AxBxC/2$.

Test wielokrotnych porównań dla wartości badania INR wykazał, że różnica istnieje między grupą antykoagulanty a grupą nadciśnienie ($p=0,0001$), oraz między grupą przeciwplatekowe a nadciśnienie ($p=0,0001$). Taką samą zależność pomiędzy grupami wykazano dla czasu protrombinowego i wskaźnika protrombinowego.

Wykazano także statystycznie istotną różnicę dla WBC HGB, HCT i MCHC między grupami. Test wielokrotnych porównań wykazał, że różnice te istnieją między grupą antykoagulanty, a grupą nadciśnienie.

Stężenie bilirubiny wykazano, jako statystycznie istotną różnicę między grupą antykoagulanty a grupą nadciśnienie ($p=0,0135$), natomiast stężenie glukozy wykazało różnicę między grupą przeciwplatekowe a grupą nadciśnienie ($p=0,0022$).

Tabela 10. Wpływ ilości jednostek przetoczonego osocza w grupie antykoagulantów na czas od przyjęcia do operacji wyrażony w godzinach oraz na parametry układu krzepnięcia

Korelacja ilości przetoczonego osocza do:			
	Liczba pacjentów	Współczynnik korelacji R	p
Czas od przyjęcia do operacji [h]	15	0,2847	0,3037
INR przed podaniem osocza	16	0,4088	0,1159
INR po podaniu osocza	15	0,6644	0,0069
czas APTT po podaniu osocza	9	0,1743	0,6537
Fibrynogen przed podaniem osocza	11	-0,0958	0,7793
Fibrynogen po podania osocza	12	0,3484	0,2670
czas APTT przed podaniem osocza	11	0,1552	0,6486
Czas protrombinowy po podaniu osocza	13	0,4523	0,1207
Czas protrombinowy przed podaniem osocza	14	0,4056	0,1502
Wskaźnik protrombinowy przed podaniem osocza	16	-0,3012	0,2570
Wskaźnik protrombinowy po podaniu osocza	14	-0,6283	0,0161

W celu dokonania oceny wpływu ilości przetoczonego osocza na wyniki koagulologii zastosowano korelacje rang Spearmana. W grupie antykoagulantów istnieje wysoka korelacja między ilością podanego osocza, a INR po jego podaniu (współczynnik korelacji $r=0,6644$) oraz wysoka ujemna korelacja między ilością podanego osocza a wskaźnikiem protrombinowym mierzonym po jego podaniu ($r=0,6283$).

Tabela 11. Wpływ ilości jednostek przetoczonego osocza w grupie antykoagulantów na różnicę parametrów układu krzepnięcia przed i po podaniu osocza

Korelacja ilości przetoczonego osocza do:			
	Liczba pacjentów	Współczynnik korelacji R	p
INR różnica	14	-0,2603	0,3688
czas APTT różnica	9	-0,0367	0,9253
fibrynogen różnica	8	-0,1142	0,7878
czas protrombinowy różnica	11	0,0888	0,7951
wskaźnik protrombinowy różnica	13	-0,2551	0,4002

Tabela 12. Wynik leczenia w poszczególnych grupach badanych. Dla uproszczenia porównań przyjęto za stan zadowalający wynik w skali GOS IV i V, za stan ciężki II i III, oraz zgon-I

	zgon	stan dość dobry	stan ciężki	Liczba pacjentów
antykoagulanty	13	9	6	28
% pacjentów w grupie antykoagulantów	46,43%	32,14%	21,43%	
nadciśnienie	19	7	7	33
% pacjentów w grupie nadciśnienie	57,58%	21,21%	21,21%	
przeciwpłytkowe	9	21	18	48
% pacjentów w grupie przeciwpłytkowe	18,75%	43,75%	37,50%	
Ogół	41	37	31	109
%ogółu	37,61%	33,94%	28,44%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0073, Chi – kwadrat=14,05

Stwierdzono różnice w stanie chorych w badanych grupach. W grupie antykoagulanty i nadciśnienie przeważa odsetek zgonów, natomiast w grupie przeciwpłytkowe - stan dość dobry. W grupie przeciwpłytkowe znalazło się również najwięcej pacjentów w stanie ciężkim.

Tabela 13. Występowanie samoistnego krwaka podtwardówkowego w poszczególnych grupach badanych

	Samoistny krwiak podtwardówkowy NIE	Samoistny krwiak podtwardówkowy TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	9	19	28
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym	15,79%	36,54%	
% pacjentów w grupie antykoagulanty	32,14%	60,71%	
nadciśnienie	33	0	33
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym	57,89%	0,00%	
% pacjentów w grupie nadciśnienie	100,00%	0,00%	
przeciwpłytkowe	15	33	48
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym	26,32%	63,46%	
% pacjentów w grupie przeciwpłytkowe	31,25%	68,75%	
Ogół	57	52	109
%ogółu	52,29%	47,71%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0001, Chi – kwadrat=43,18

W grupie antykoagulantów i przeciwpłytkowych samoistny krwiak podtwardówkowy występował z podobną częstotliwością. Natomiast w grupie nadciśnienie nie było pacjentów z samoistnym krwakiem podtwardówkowym.

Tabela 14. Samoistny krwiatek podtwardówkowy przewlekły w badanych grupach

	przewlekły NIE	przewlekły TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	14	14	28
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym przewlekłym	19,18%	38,89%	
% pacjentów w grupie	50,00%	50,00%	
nadciśnienie	33	0	33
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym przewlekłym	45,21%	0,00%	
% pacjentów w grupie	100,00%	0,00%	
przeciwpłytkowe	26	22	48
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym przewlekłym	35,62%	61,11%	
% pacjentów w grupie	54,17%	45,83%	
Ogół	73	36	109
%ogółu	66,97%	33,03%	100,00%

P testu Chi-kwadrat $p=0,0001$, Chi – kwadrat=23,47

Istnieje zależność między grupami, a występowaniem samoistnego krwaka podtwardówkowego przewlekłego. W grupie antykoagulantów była połowa pacjentów z przewlekłym krwakiem podtwardówkowym i podobnie w grupie przeciwpłytkowych.

Tabela 15. Samoistny krwiatek podtwardówkowy ostry w badanych grupach

	ostry NIE	ostry TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	21	7	28
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym ostrym	22,58%	43,75%	
% pacjentów w grupie	75,00%	25,00%	
nadciśnienie	33	0	33
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym ostrym	35,48%	0,00%	
% pacjentów w grupie	100,00%	0,00%	
przeciwpłytkowe	39	9	48
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem podtwardówkowym ostrym	41,94%	56,25%	
% pacjentów w grupie	81,25%	18,75%	
Ogół	93	16	109
%ogółu	85,32%	14,68%	100,00%

P testu Chi-kwadrat $p=0,0129$, Chi – kwadrat=8,69

Ostre krwiaki podtwardówkowe występowały jedynie w grupie antykoagulantów i przeciwplatek z podobnym rozkładem.

Tabela 16. Badanie DSA w poszczególnych grupach

	Badanie DSA NIE	Badanie DSA TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	27	1	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	36,49%	2,86%	
% pacjentów w grupie	96,43%	3,57%	
nadciśnienie	1	32	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	1,35%	91,43%	
% pacjentów w grupie	3,03%	96,97%	
przeciwplatek	46	2	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	62,16%	5,71%	
% pacjentów w grupie	95,83%	4,17%	
Ogół	74	35	109
%ogółu	67,89%	32,11%	100,00%

P testu Chi-kwadrat $p=0,0001$, Chi – kwadrat=91,33

Badanie angiografii naczyń mózgowych (DSA) było wykonane głównie u pacjentów w grupie samoistnego krwaka z nadciśnieniem tętniczym celem wykluczenia krwawienia z wady naczyniowej i tylko sporadycznie w grupie antykoagulantów i przeciwplatek.

Tabela 17. Występowanie samoistnego krwaka śródmózgowego w poszczególnych grupach

	Samoistny krwaki śródmózgowy TAK	Samoistny krwaki śródmózgowy NIE	Liczba pacjentów
antykoagulanty	11	17	28
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem śródmózgowym	18,64%	34,00%	
% pacjentów w grupie	39,29%	60,71%	
nadciśnienie	32	1	33
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem śródmózgowym	54,24%	2,00%	
% pacjentów w grupie	96,97%	3,03%	
przeciwpłytkowe	16	32	48
% pacjentów z ogółu pacjentów z krwakiem śródmózgowym	27,12%	64,00%	
% pacjentów w grupie	33,33%	66,67%	
Ogół	59	50	109
%ogółu	54,13%	45,87%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0001, Chi – kwadrat=35,23

Zdecydowanie najczęściej krwaki śródmózgowy występował w grupie krwaków z nadciśnieniem tętniczym, następnie w grupie antykoagulantów i w grupie pacjentów pobierających leki przeciwpłytkowe.

Wszystkie krwaki zarówno śródmózgowe jak i podtwardówkowe obejmowały obszar co najmniej 2 lub 3 płatów mózgowych, a więc lokalizowały się na pograniczu struktur mózgu. Wśród całej grupy pacjentów krwaki obejmował najczęściej okolice czołową, ciemieniową, skroniową, rzadziej potyliczną i tylną jamę czaszki, a krwawienie do układu komorowego stwierdzono u co czwartego pacjenta. Poniższa tabela odnosi się do krwaków obejmujących swoim obszarem między innymi, jeden z poddanych analizie płatów mózgu.

Tabela 18. Okolica czołowa w poszczególnych grupach

	okolica czołowa NIE	okolica czołowa TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	6	22	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	17,14%	29,73%	
% pacjentów w grupie	21,43%	78,57%	
nadciśnienie	15	18	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	42,86%	24,32%	
% pacjentów w grupie	45,45%	54,55%	
przeciwpłytkowe	14	34	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	40,00%	45,95%	
% pacjentów w grupie	29,17%	70,83%	
Ogół	35	74	109
%ogółu	32,11%	67,89%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,1135, Chi – kwadrat=4,35

Częstość występowania krwika w okolicy czołowej, rozkłada się podobnie we wszystkich trzech grupach.

Tabela 19. Okolica ciemieniowa w poszczególnych grupach

	okolica ciemieniowa NIE	okolica ciemieniowa TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	5	23	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	12,50%	33,33%	
% pacjentów w grupie	17,86%	82,14%	
nadciśnienie	23	10	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	57,50%	14,49%	
% pacjentów w grupie	69,70%	30,30%	
przeciwpłytkowe	12	36	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	30,00%	52,17%	
% pacjentów w grupie	25,00%	75,00%	
Ogół	40	69	109
%ogółu	36,70%	63,30%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0001, Chi – kwadrat=22,57

Zdecydowanie najrzadziej krwiak lokalizował się w okolicy ciemieniowej w grupie krwiaków z nadciśnieniem tętniczym, natomiast w grupie antykoagulantów i w grupie pacjentów pobierających leki przeciwplatek porównywalnie często.

Tabela 20. Okolica skroniowa w poszczególnych grupach

	okolica skroniowa NIE	okolica skroniowa TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	9	19	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	21,43%	28,36%	
% pacjentów w grupie	32,14%	67,86%	
nadciśnienie	18	15	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	42,86%	22,39%	
% pacjentów w grupie	54,55%	45,45%	
przeciwplatek	15	33	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	35,71%	49,25%	
% pacjentów w grupie	31,25%	68,75%	
Ogół	42	67	109
%ogółu	38,53%	61,47%	100,00%

P testu Chi-kwadrat $p=0,0739$, Chi – kwadrat=5,13

Częstość występowania krwiaka w okolicy skroniowej, rozkłada się podobnie w grupie antykoagulantów i w grupie pacjentów pobierających leki przeciwplatek, rzadziej w tej okolicy pojawia się krwiak w grupie z nadciśnieniem tętniczym.

Tabela 21. Okolica potyliczna w poszczególnych grupach

	potyliczna NIE	potyliczna TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	21	7	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	23,86%	33,33%	
% pacjentów w grupie	75,00%	25,00%	
nadciśnienie	33	0	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	37,50%	0,00%	
% pacjentów w grupie	100,00%	0,00%	
przeciwplatek	34	14	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	38,64%	66,67%	
% pacjentów w grupie	70,83%	29,17%	
Ogół	88	21	109
%ogółu	80,73%	19,27%	100,00%

P testu Chi-kwadrat $p=0,0032$, Chi – kwadrat=11,49

Brak krwiaków zlokalizowanych w okolicy potylicznej w grupie z nadciśnieniem tętniczym, natomiast podobnie krwaki lokalizował się w grupie antykoagulantów i w grupie pacjentów pobierających leki przeciwplatekcyjne.

Tabela 22. Tylne jamy czaszki w poszczególnych grupach

	Tylne jamy czaszki		Liczba pacjentów
	TAK	NIE	
antykoagulanty	2	26	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	10,53%	28,89%	
% pacjentów w grupie	7,14%	92,86%	
nadciśnienie	12	21	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	63,16%	23,33%	
% pacjentów w grupie	36,36%	63,64%	
przeciwplatekcyjne	5	43	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	26,32%	47,78%	
% pacjentów w grupie	10,42%	89,58%	
Ogół	19	90	109
%ogółu	17,43%	82,57%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0026, Chi – kwadrat=11,91

Najczęściej krwaki w tylnej jamie czaszki pojawia się w grupie z nadciśnieniem tętniczym, natomiast w grupie antykoagulantów i w grupie pacjentów pobierających leki przeciwplatekcyjne tylko sporadycznie.

Tabela 23. Krew w układzie komorowym w poszczególnych grupach

	Krew w układzie komorowym NIE	Krew w układzie komorowym TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	26	2	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	31,71%	7,41%	
% pacjentów w grupie	92,86%	7,14%	
nadciśnienie	15	18	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	18,29%	66,67%	
% pacjentów w grupie	45,45%	54,55%	
przeciwpłytkowe	41	7	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	50,00%	25,93%	
% pacjentów w grupie	85,42%	14,58%	
Ogół	82	27	109
%ogółu	75,23%	24,77%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0001, Chi – kwadrat=23,04

Podobnie jak krwiaki zlokalizowane w tylnej jamie czaszki, także krew w układzie komorowym pojawia się najczęściej w grupie z nadciśnieniem tętniczym, natomiast w grupie antykoagulantów i w grupie pacjentów pobierających leki przeciwpłytkowe zdecydowanie rzadziej.

Tabela 24. Nadciśnienie tętnicze w badanych grupach

	Nadciśnienie tętnicze NIE	Nadciśnienie tętnicze TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	9	19	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	39,13%	22,09%	
% pacjentów w grupie	32,14%	67,86%	
nadciśnienie	0	33	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	4,35%	37,21%	
% pacjentów w grupie	0,00%	100%	
przeciwpłytkowe	13	35	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	56,52%	40,70%	
% pacjentów w grupie	27,08%	72,92%	
Ogół	23	86	109
%ogółu	21,10%	78,90%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0084, Chi – kwadrat=9,55

W grupie z nadciśnieniem tętniczym warunkiem kwalifikacji do grupy było współistnienie nadciśnienia tętniczego z krwiakiem wewnątrzczaszkowym (100%), natomiast w grupie antykoagulantów i w grupie pacjentów pobierających leki przeciwplatekcyjne nadciśnienie tętnicze chorobą towarzyszącą podobnie w obu grupach.

W przypadku grupy pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne pacjenci najczęściej leczeni byli z powodu nadciśnienia tętniczego 73%, choroby wieńcowej 71%, następstw zawału mięśnia sercowego 31%, z migotaniem przedsionków 21%, z przebytym udarem niedokrwiennym mózgu 17%, po implantacji stentów PTCI 12%, ze stymulatorem serca i cukrzycą po 8%, po wykonaniu pomostowania naczyń wieńcowych 6% i z wadą serca 4%.

W grupie pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe pacjenci leczeni byli najczęściej z powodu nadciśnienia tętniczego 67%, migotania przedsionków 39%, choroby wieńcowej 25%, przebitego udaru niedokrwiennego mózgu 18%, cukrzycy 18%, przebitego zawału mięśnia sercowego 17%, zakrzepicy żył głębokich 11%, z wszczepionym stymulatorem serca, wadą serca oraz przebytą zatorowością płucną po 7%.

Tabela 25. Trepanacja otworkowa w grupach badanych

	Trepanacja otworkowa NIE	Trepanacja otworkowa TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	16	12	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	19,75%	42,86%	
% pacjentów w grupie	57,14%	42,86%	
nadciśnienie	33	0	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	40,74%	0,00%	
% pacjentów w grupie	100,00%	0,00%	
przeciwplatekcyjne	32	16	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	39,51%	57,14%	
% pacjentów w grupie	66,67%	33,33%	
Ogół	81	28	109
%ogółu	74,31%	25,69%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0002, Chi – kwadrat=17,20

Tabela 26. Kraniotomia w grupach badanych

	Kraniotomia TAK	Kraniotomia NIE	Liczba pacjentów
antykoagulanty	8	20	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	14,55%	37,04%	
% pacjentów w grupie	28,57%	71,43%	
nadciśnienie	29	4	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	52,73%	7,41%	
% pacjentów w grupie	87,88%	12,12%	
przeciwplatek	18	30	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	32,73%	55,56%	
% pacjentów w grupie	37,50%	62,50%	
Ogół	55	54	109
%ogółu	50,46%	49,54%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0001, Chi – kwadrat=27,07

Tabela 27. Rekraniotomia w grupach badanych

	Rekraniotomia NIE	Rekraniotomia TAK	Liczba pacjentów
antykoagulanty	28	0	28
% pacjentów z ogółu pacjentów	26,67%	0,00%	
% pacjentów w grupie	100,00%	0,00%	
nadciśnienie	33	0	33
% pacjentów z ogółu pacjentów	31,43%	0,00%	
% pacjentów w grupie	100,00%	0,00%	
przeciwplatek	44	4	48
% pacjentów z ogółu pacjentów	41,90%	100,00%	
% pacjentów w grupie	91,67%	8,33%	
Ogół	40,37%	3,67%	44,04%
%ogółu	96,33%	3,67%	100,00%

P testu Chi-kwadrat p=0,0715, Chi – kwadrat=5,27

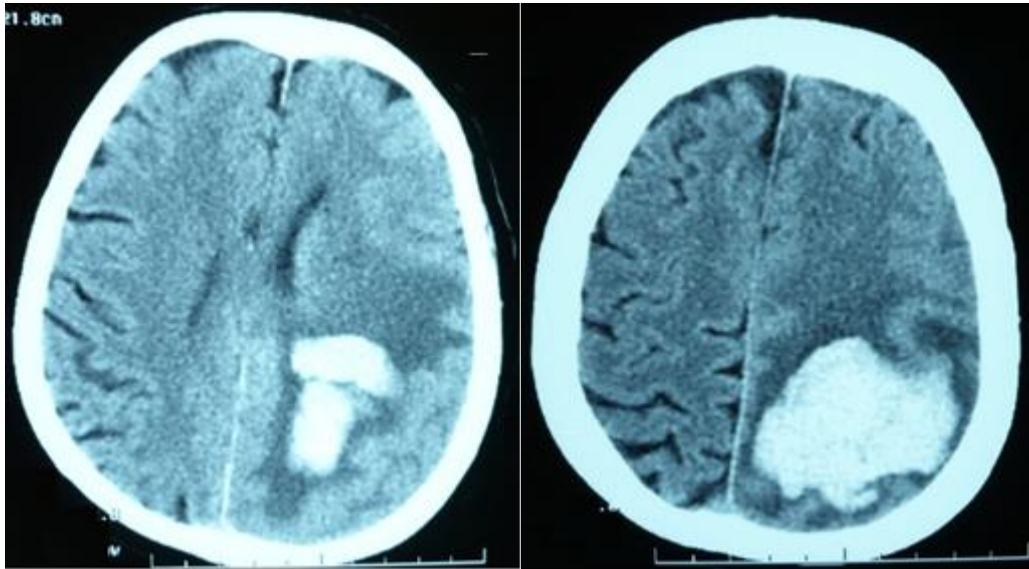
Trepanacja otworkowa najczęściej wykonywana była w grupie pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe i w grupie pacjentów pobierających leki

przeciwpłytkowe, w grupie pacjentów z nadciśnieniem nie przeprowadzano trepanacji otworkowej.

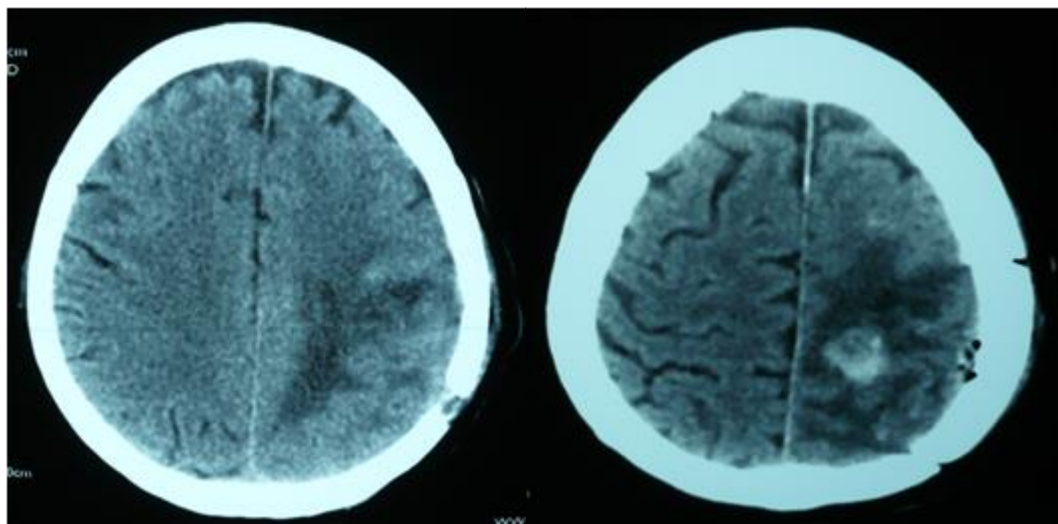
Kraniotomia najczęściej wykonywana była u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, natomiast w grupie z lekami przeciwpłytkowymi i lekami przeciwkrzepliwymi u blisko co trzeciego pacjenta. Rekraniotomię przeprowadzono tylko w grupie pacjentów z lekami przeciwpłytkowymi i nie była to częsta procedura.

5. Przykłady pacjentów z samoistnym krwakiem wewnątrzczaszkowym

5.1. Pacjentka z samoistnym krwakiem śródmózgowym w przebiegu pobierania acenocumarolu



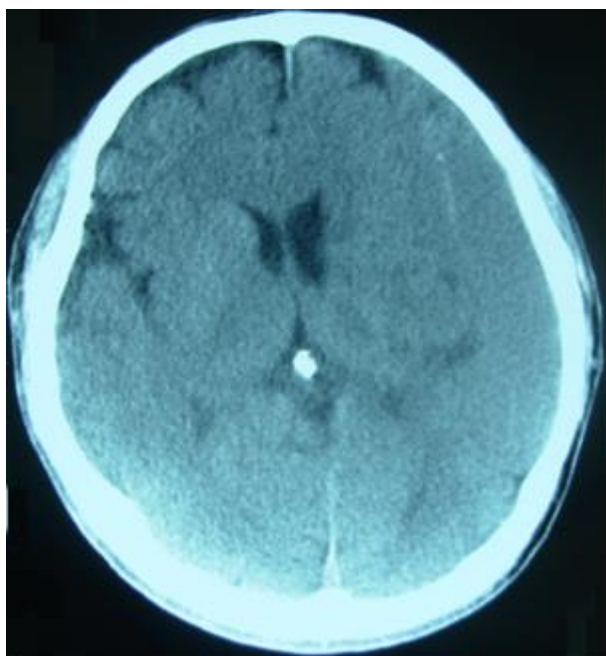
Rycina 6. Pacjentka z samoistnym krwakiem śródmózgowym przed leczeniem operacyjnym.



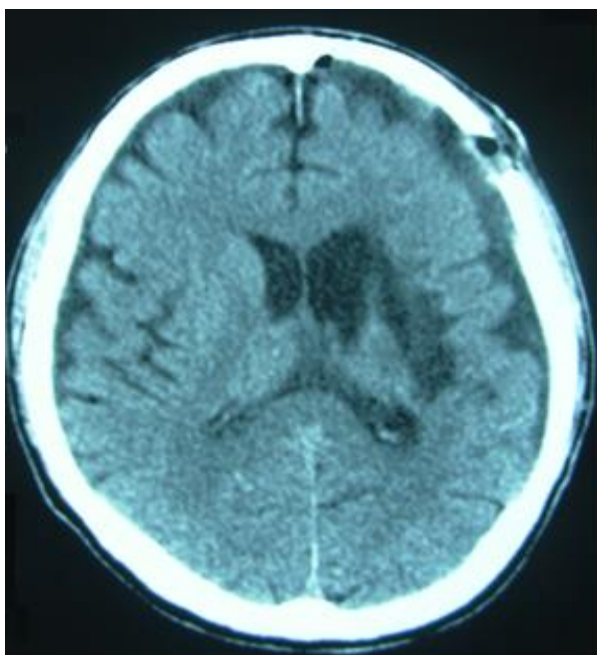
Rycina 6. Badanie kontrolne w 4 dobie po operacji kraniotomii i usunięcia samoistnego krwaka śródmózgowego.

Pacjentka lat 76, przekazana z Oddziału Neurologii, gdzie została przywieziona przez pogotowie ratunkowe z powodu nagłego bólu głowy, niedowładu prawostronnego oraz dysfazji mowy. Przy przyjęciu badanie układu krzepnięcia wykazało INR 4.4, przyjmowała acenocumarol z powodu migotania przedsionków. W skali GCS oceniona na 12 pkt, niedowład prawostronny oceniony w skali Loveta na 4 punkty, zaburzenia mowy o typie dysfazji czuciowo- ruchowej. W badaniu TK głowy stwierdzono krwiak śródmózgowy okolicy czołowo-ciemieniowej lewej (rycina 6). Przetoczono 4 jednostki osocza oraz podano 20mg fitomenadionu (witamina K) w iniekcji dożylniej uzyskując wartość INR 1.2. Wykonano zabieg kraniotomii i usunięcia krwiaka. Kontrolne badanie TK głowy w czwartej dobie po leczeniu operacyjnym, wykazało zmiany obrzękowe okolicy łoży po usuniętym krwiaku, bez cech nawrotu krwiaka (rycina 7). Stan pacjentki uległ poprawie, w skali GOS 4 pkt, śladowy niedowład prawostronny, kontakt słowny logiczny, zachowany.

5.2. Pacjent z samoistnym krwiakiem podwardówkowym w przebiegu pobierania kłopidogrelu



Rycina 7. Przewlekły krwiak podwardówkowy nad lewą półkulą mózgu o grubości do 28mm z efektem masy i przesunięciem linii środkowej o 12mm.



Rycina 8. Obraz TK głowy w 5 dobie po wykonanej trepanacji otworkowej.

Pacjent lat 61, który pobierał kłopidogrel ze względu na przebyty przed 3 miesiącami zawał mięśnia sercowego, leczony zabiegiem pierwotnej angioplastyki pnia lewej tętnicy wieńcowej z wszczepieniem stentu pokrywanego. W wywiadzie ponadto cukrzyca typu 2 oraz nadciśnienie tętnicze. Został przekazany do Kliniki Neurochirurgii z Oddziału Neurologii, gdzie był przyjęty z powodu narastającego od 10 dni niedowładu prawych kończyn. W badaniu KT głowy stwierdzono samoistny, przewlekły krwiak podtwardówkowy nad lewą półkulą mózgu (rycina 8). W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyleń od normy. Ze względu na wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wykonano zabieg operacyjny polegający na usunięciu krwiaka poprzez trepanację otworkową nie przerywając leczenia kłopidogrelem. Objawy kliniczne związane z ciasnotą wewnątrzczaszkową ustąpiły (rycina 9). Ze względu na ryzyko nawrotu krwiaka drenaż grawitacyjny przestrzeni podtwardówkowej utrzymano przez 3 doby. W 7 dobie po operacji pacjent w stanie ogólnym dobrym, bez ubytkowych objawów neurologicznych został wypisany do domu.

6. Omówienie

Koagulopatie prowadzące do powstania krwiaków wewnątrzczaszkowych można podzielić na wrodzone i nabyte. Wrodzone, do których zalicza się hemofilie i inne rzadkie choroby oraz nabyte spowodowane chorobą nowotworową, trombocytopenią w przebiegu choroby alkoholowej, uszkodzenia wątroby czy nerek zostały z niniejszej pracy wykluczone. Analizie poddano jedynie te samoistne krwiaki wewnątrzczaszkowe, które zaliczamy do nabytych, jatrogennych zaburzeń hemostazy. Wyróżniono trzy grupy pacjentów: pacjenci przyjmujący leki przeciwplatekcyjne i pacjenci przyjmujący leki przeciwkrzepliwne. W pierwszej grupie byli pacjenci przyjmujący kwas acetylosalicylowy, natomiast w drugiej grupie pacjenci przyjmujący doustny lek przeciwkrzepliwny z grupy antagonistów witaminy K. Trzecią grupę, utworzono z pacjentów z samoistnym krwakiem śródmózgowym w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

W przypadku pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne, najczęściej przyczyną włączenia takiego leczenia była choroba wieńcowa (współistniejąca także z innymi stanami), natomiast inne wskazania stanowił stan po zawale mięśnia sercowego, utrwalone migotanie przedsionków, przebyty udar niedokrwienny mózgu, po implantacji stentów PTCI, stan po implantacji stymulatora serca, po wykonaniu pomostowania naczyń wieńcowych i z wadą serca. Jak oceniał Boysen i współautorzy, ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego u tej grupy pacjentów oceniane jest na 0,4-0,6% i nie jest statystycznie większe w stosunku do grupy placebo, przy znaczącej redukcji powtórnego niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu 10-20% (12). Badania z zastosowaniem placebo zostały przerwane ze względów etycznych już w 1997 roku. Ryzyko krwawienia było większe we wczesnej fazie po incydencie niedokrwiennym niż po kilku miesiącach, czyli w fazie dokonanego niedokrwienia. Nie wpływa to jednak na fakt, że przyjmowanie aspiryny po incydencie niedokrwiennym jest zdecydowanie bardziej korzystne, pomimo niewielkiego wzrostu ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego, niż brak leczenia przeciwplatekcyjnego (72, 91). Pacjenci z chorobą wieńcową lub po przebytych udarach powinni otrzymywać leczenie przeciwplatekcyjne jako profilaktyka wtórna ponownego udaru niedokrwiennego mózgu. Zastosowanie znajduje aspiryna, kłopidogrel lub aspiryna w połączeniu

z dipirydamolem o przedłużonym uwalnianiu (95). Mohr i współautorzy w badaniu WARSS (Warfain- Aspirin Recurrent Stroke Study) potwierdzili, że warfaryna nie powinna być stosowana w udarach niekardioembolicznych. Wyniki stosowania aspiryny były porównywalne, a nawet lepsze niż warfaryny, a podawanie warfaryny wiąże się z koniecznością monitorowania oraz większym ryzykiem powikłań, w tym krwawień do ośrodkowego układu nerwowego (69). A jak dowiedziono w niniejszej rozprawie wyniki leczenia krwiaków w grupie antykoagulantów są gorsze niż w grupie przeciwplatek. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami innych badań (63, 96). W badaniu CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) wykazano, że podawanie kłopidogrelu łącznie z aspiryną było istotnie korzystniejsze w porównaniu z podawaniem samej aspiryny we wtórnej profilaktyce epizodów naczyniowych. (122). Natomiast w badaniu MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High - risk Patient with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke) porównano kłopidogrel plus aspiryna oraz placebo plus aspiryna i wykazano, że leczenie skojarzone nie było istotnie skuteczniejsze niż monoterapia. Ryzyko krwawienia w leczeniu skojarzonym było wyższe niż w monoterapii (23). W innym badaniu PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) wykonano bezpośrednie porównanie we wtórnej profilaktyce udaru mózgu, pomiędzy stosowaniem kłopidogrelu a aspiryny w połączeniu z dipirydamolem. Pacjenci otrzymywali dodatkowo bloker receptora angiotensyny - telmisartan lub placebo. Pierwotnym punktem końcowym był nawrót udaru, a wtórnym udar, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych. Wyniki nie wykazały przewagi żadnego ze schematów leczenia w profilaktyce udaru. Pojawił się jednak niepokojący problem zwiększonej liczby przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych w grupie pacjentów otrzymujących aspirynę z dipirydamolem (54).

Stosowanie kłopidogrelu z aspiryną jest aktualnie powszechnie stosowaną terapią skojarzoną u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, ale także u pacjentów ze stentami w tętnicach wieńcowych. W przypadku pacjentów wymagających implantacji stentu do tętnic szyjnych lub wewnątrzczaszkowych oparto się na schemacie stosowanym przy implantacji stentów do tętnic wieńcowych, gdyż nadal brak jest randomizowanych

badania na tej grupie pacjentów (49). Do najczęstszych powikłań leczenia wewnątrznaczyniowego należą zmiany zakrzepowo - zatorowe, do których dochodzi u 2,4% do 5,2% leczonych. Pomimo zastosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej istnieje ryzyko powstania zakrzepu. Możliwe jest wówczas zastosowanie dożylnie lub dotętniczo inhibitora receptora GP IIb/IIIa, dotętnicza fibrynoliza, mechaniczne rozdrabnianie skrzepliny oraz połączenia wymienionych metod. Najczęściej stosuje się inhibitor płytkowy receptora GPIIb/IIIa - Abciximab. Średni odsetek rekanalizacji częściowej lub całkowitej po zastosowaniu Abciximabu wynosi 86,4%. Ryzyko powikłań krwotocznych w grupie chorych leczonych abciximabem podczas interwencji kardiologicznych wynosi 0,15% w porównaniu z 0,1% w grupie placebo (49). Reis i wsp. nie zaobserwowali powikłań krwotocznych po zastosowaniu abciximabu u chorych leczonych z powodu tętniaka wewnątrzczaszkowego, natomiast w badaniach Parka i wsp. krwawienie śródmózgowe wystąpiło u 3 chorych z grupy 31 pacjentów. Ze względu na nieliczne badane grupy, brak jest, jak dotąd, standardów dotyczących prewencji i leczenia powikłań zatorowo - zakrzepowych (3, 49, 112).

W grupie pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami z grupy antagonistów witaminy K najczęściej powodem takiego leczenia było utrwalone migotanie przedsionków, a inne wskazania stanowił przebyty udar niedokrwienny mózgu, przebyty zawał mięśnia sercowego, zakrzepica żył głębokich. Doustne leki przeciwkrzepliwne stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wtórnego udaru zapewniają wyraźne korzyści u pacjentów z migotaniem przedsionków. Potwierdzono to między innymi w badaniu EAFT (European Atrial Fibrillation Trial). To badanie wykazało znaczną redukcję ryzyka wtórnego udaru w niereumatycznym migotaniu przedsionków leczonym warfaryną w porównaniu z aspiryną (29). W kolejnym badaniu ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) warfaryna miała przewagę nad kłopidogrelem plus aspiryną u pacjentów z migotaniem przedsionków i dużym ryzykiem udaru. Ponad to badania te wykazały, że nie ma korzyści w stosowaniu połączenia warfaryny z aspiryną w porównaniu z monoterapią warfaryną. U niektórych pacjentów, nie mogących przyjmować warfaryny stosuje się leczenie alternatywne. W badaniu ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) u osób z migotaniem przedsionków oceniono połączenie kłopidogrelu z aspiryną w porównaniu z aspiryną. Leczenie

skojarzone zmniejszyło ryzyko poważnych epizodów naczyniowych, w tym udaru, dało jednak większe ryzyko występowania dużego krwotoku, w tym wewnątrzczaszkowego (54).

Ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w grupie pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe szacuje się na około 0,2 – 1% na rok (2). Częstsze występowanie krwawienia wewnątrzczaszkowe stwierdzono w ciągu pierwszego miesiąca terapii 3%, a następnie stopniowy spadek o około 0,8% na miesiąc przez pierwszy rok i 0,3% na miesiąc po roku kontynuacji terapii (67). Częste stosowanie terapii doustnymi antykoagulantami u starszych osób, szczególnie po incydencie niedokrwiennym mózgu lub z powodu migotania przedsionków, jest wynikiem zwiększonej liczby pacjentów z samoistnymi krwawkami wewnątrzczaszkowymi w przebiegu jatrogennych zaburzeń krzepnięcia krwi (2). Jak wykazał Masotti i wsp. w 70% to krwaki śródmózgowe, pozostałe to podtwardówkowe. Śmiertelność wśród tej grupy leczonych krwaków waha się w granicach 12 - 60% (67).

Średni wiek pacjentów pobierających leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwe był zbliżony, natomiast w grupie pacjentów, którzy nie przyjmowali leków wpływających na hemostazę był znacząco niższy. Według Saloheimo i współautorów, podobnie jak w niniejszej pracy, średnia wieku pacjentów przyjmujących leki wpływające na hemostazę była wyższa. U pacjentów z grupy antykoagulantów średnia wieku wyniosła 70 lat, u chorych pobierających leki przeciwplatekcyjne wyniosła 71 lat oraz u chorych nie pobierających leków wpływających na hemostazę wyniosła 65 lat (96). Lopez i współautorzy porównujący obie grupy pacjentów pobierających leki wpływające na hemostazę wykazali średni wiek pacjentów w grupie przeciwplatekcyjnych 79 lat oraz w grupie antykoagulantów 77 lat (63).

Stan pacjentów przy przyjęciu oceniony w skali GCS był podobny w grupie pacjentów pobierających leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwe i wyniósł około 9 pkt, a w grupie z nadciśnieniem tętniczym blisko 6 pkt. Natomiast ocena porównawcza wyników leczenia w skali GOS wykazała istotną statystycznie wyższą średnią punktację w grupie chorych pobierających leki przeciwplatekcyjne, w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym, i nieco wyższą średnią ilość punktów w stosunku do grupy pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe.

W grupie pacjentów pobierających leki przeciwkrzepliwe i z nadciśnieniem tętniczym odnotowano wyższą ilość zgonów w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących leki. Należy pamiętać, że badaną grupę pacjentów stanowią chorzy zakwalifikowani do leczenia operacyjnego przez różniących się doświadczeniem oraz preferencjami sposobu leczenia neurochirurgów. Różnice te potęguje dodatkowo fakt, że nadal istnieje wiele kontrowersji odnośnie kwalifikacji i leczenia krwiaków śródmózgowych (82). Czas od wystąpienia pierwszych objawów do przyjęcia do kliniki neurochirurgii, który ma ogromny wpływ na wynik leczenia, jest także bardzo różny ze względu na konieczność transportu pacjentów z wielu odległych szpitali.

W materiale Carlucci i współautorów stwierdzono, że wśród grupy pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi 46% stanowili chorzy pobierający jeden z antagonistów witaminy K, a 39% pacjenci pobierający małą dawkę aspiryny, pozostałe 5% stanowili pacjenci z podwójną terapią. Śmiertelność w grupie antykoagulantów wyniosła 50%, a w grupie przeciwplatek 40% (18). Natomiast Saloheimo i współautorzy wykazali śmiertelność w grupie antykoagulantów na poziomie 73%, przeciwplatek 43% i w grupie pacjentów nie pobierających leków przeciwzakrzepowych 21%. Według większości doniesień śmiertelność wśród pacjentów leczonych lekami przeciwkrzepliwymi waha się w granicach 50- 70%.

Jak wykazało wielu autorów powiększanie się objętości krwaka w ciągu początkowych kilku godzin od incydentu jest najważniejszym czynnikiem pogarszającym stan pacjenta (22, 59, 61, 63, 85, 96, 103, 115). W mojej pracy zauważyłem zależność objętości krwaka powyżej 80 ml jako czynnika źle rokującego. W grupie antykoagulantów średnia objętość krwaka wyniosła 68,69 ml, w grupie przeciwplatek wyniosła 82,52 ml, a w grupie nadciśnienie tętnicze 68,45 ml. Lopez i współautorzy wśród pacjentów leczonych zachowawczo stwierdzili średnią objętość krwaka w grupie przeciwplatek na poziomie 41,5 ml, w grupie pacjentów nie otrzymujących leków wpływających na hemostazę 27,8 ml, natomiast w obu grupach 100% śmiertelność związana była z objętością krwaka powyżej 58ml (w moich badaniach 80 ml) (63). Inni autorzy wykazują podobne zależności, jednak nadal są to zbyt małe grupy badanych aby można było opierać się wyłącznie na obliczeniu objętości krwaka celem dyskwalifikacji od leczenia operacyjnego, szczególnie, jeżeli weźmiemy pod uwagę także fakt powiększania się krwaka w ciągu pierwszych 24

godzin od incydentu, zwłaszcza w podgrupie pacjentów pobierających leki przeciwkrzepliwe (2, 46, 63, 88, 96).

Grupę chorych analizowanych w niniejszej pracy stanowili pacjenci zakwalifikowani do pilnego leczenia operacyjnego usunięcia krwiaka, co wykluczało możliwość obserwacji powiększania się krwiaka na podstawie kontrolnych badań TK głowy. Huttner i współautorzy wykazali natomiast, że szybkie odwrócenie działania leków przeciwkrzepliwych i normalizacja INR zmniejsza ryzyko powiększania krwiaka w ciągu pierwszych godzin terapii. Nie wykazali różnicy w częstości pojawiania się wzrostu objętości krwiaka wynoszącym około 35%, pomiędzy użyciem PCC i FFP. Natomiast wzrost objętości krwiaka był już mniejszy u pacjentów, u których podano PCC, co autorzy tłumaczą szybszym działaniem obniżającym poziom INR w porównaniu do podawania FFP. U obu wyżej wymienionych sposobów odwracania działania leków przeciwkrzepliwych podawana była witamina K na drodze iniekcji dożylniej (46).

W niniejszej pracy zastosowano, zgodnie z ustalonym wówczas protokołem Kliniki Neurochirurgii w Poznaniu, dożylnie podawanie witaminy K oraz FFP. Ilość jednostek przetoczonego osocza była zależna od wyjściowej wartości INR oraz od szybkości jego obniżania. Schemat leczenia obrazuje przykład pacjentki z samoistnym krwakiem śródmózgowym w przebiegu stosowania acenocumarolu, leczonej w naszej klinice (rycina 6 i 7, opis przypadku 5.1).

W celu szybkiego odwrócenia działania antagonistów witaminy K zalecane jest (jeśli jest dostępne) podanie koncentratu kompleksu protrombiny (PCC) i według większości autorów doniesień także z witaminą K. Możliwym schematem postępowania jest także podanie rekombinowanego czynnika VIIa. (2, 11). Niestety brak jest jeszcze randomizowanych badań rozstrzygających sposób postępowania. Aktualna wiedza opiera się tylko na kilku niewielkich grupach klinicznych. Nowym kierunkiem badań są powikłania krwotoczne w przebiegu stosowania nowych, doustnych antykoagulantów (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) (123). Pierwsze badania, na małych grupach pacjentów pokazały mniejszą ilość krwawień wewnątrzczaszkowych w stosunku do Warfaryny. W randomizowanym badaniu RE-LY (Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) porównano dabigatran z warfaryną na grupie 18113 pacjentów z migotaniem przedsionków i ryzykiem udaru. Pacjentów otrzymujących

dabigatran podzielono na dwie grupy w zależności od dawkowania. 110 mg eteksyleny dabigatranu dwa razy dziennie lub 150mg dwa razy dziennie. Pacjenci otrzymujący Warfarynę stanowili jedną grupę z indywidualizowanym leczeniem w ustalonej dawce. W badaniu tym stwierdzono, że pacjenci z migotaniem przedsionków otrzymujący dabigatran w dawce 110mg mieli częstość występowania udaru i zatorów układowych podobną jak pacjenci otrzymujący warfarynę, jednak znacząco mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych. W grupie pacjentów otrzymujących wyższą dawkę dabigatranu ryzyko powikłań zakrzepowych było podobne jak w przypadku pacjentów pobierających warfarynę, ale także ryzyko krwotoku było na podobnym poziomie. Dalsze analizy wykazały statystycznie istotną redukcję ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego dla małej i dużej dawki dabigatranu w porównaniu z warfaryną . Niestety nie ma specyficznego antidotum w przypadku wystąpienia krwawienia i konieczności szybkiego wprowadzenia leczenia chirurgicznego. Kilka prac mówi jednak, że zatrzymanie krwawienia można uzyskać przez podanie koncentratu kompleksu protrombiny (PCC) (121).

Tak jak w przypadku pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi wszyscy autorzy są zgodni, że normalizacja układu hemostazy powoduje zahamowanie wzrostu objętości krwiaka śródmózgowego i poprawia rokowanie (46, 67) to w przypadku pacjentów leczonych lekami przeciwplatekowymi zdania są podzielone. Lauer i współautorzy w badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na myszach pokazali, że podawania małej dawki aspiryny lub clopidogrelu, a nawet obydwu leków jednocześnie nie powodowało, istotnego statystycznie, wzrostu objętości krwiaka w porównaniu z grupą kontrolną (59). Natomiast Lopez i Saloheimo dowodzą, że objętość krwiaka u pacjentów leczonych lekami przeciwplatekowymi statystycznie częściej powiększała się w ciągu pierwszych 24h w porównaniu z grupą kontrolną (63,96).

Z uwagi na większe ryzyko powiększania się krwiaka wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego, a także problemy z uzyskaniem hemostazy podczas usuwania krwiaka u pacjentów wymagających interwencji neurochirurgicznej konieczne jest szybkie odwrócenie działania leków wpływających na hemostazę. Istnieje jednak grupa pacjentów, u których zaprzestanie terapii

antykoagulacyjnej wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych. Do takiej grupy należą między innymi pacjenci z mechanicznymi zastawkami serca, którzy muszą być dożywotnio leczeni doustnymi antykoagulantami, z utrzymaniem międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR) w przedziale 2,0-4,0. Niewłaściwie kontrolowane wartości $INR > 3$ wiążą się z wykładniczym wzrostem powikłań krwotocznych, bez poprawy skuteczności przeciwwzakrzepowej (103, 115). Crawley i współautorzy zwracają uwagę, że ryzyko zatoru powodującego udar mózgu lub zgonu, w przypadku mechanicznych zastawek serca wynosi 4% rocznie. Dzielne ryzyko zatoru można obliczyć wówczas na około 0,016%. W związku z czym przerwanie leczenia antykoagulacyjnego przez 6 tygodni związane będzie z ryzykiem na poziomie około 0,67%. Natomiast ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów leczonych lekami antykoagulacyjnymi, jak już było to omawiane, wynosi 0,3-1% rocznie. Natomiast śmiertelność u pacjentów z krwiakiem śródmózgowym leczonych antagonistami witaminy K waha się w granicach 60-90% (w niniejszej pracy 90%), należy jednak pamiętać, że była to wybrana grupa zakwalifikowana do leczenia operacyjnego). Wysoka śmiertelność u tych pacjentów jest między innymi wynikiem powiększania się krwiaka w ciągu pierwszych 24h u 50% pacjentów. Mając na uwadze powyższe dane zasadne wydają się odstąpienie leków z grupy antagonistów witaminy K i włączenie heparyny drobnocząsteczkowej. Ponowne włączenie warfaryny po kilku tygodniach (21, 70, 85, 115). Brak jest jednak randomizowanych badań, na podstawie których można by ustalić protokół postępowania. Phan i współautorzy oceniali ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych po odstąpieniu warfaryny u pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym w obserwacji 30-dniowej. Doustnych antykoagulantów nie podawano przez średnio 10 dni, natomiast celem odwrócenia działania przeciwwzakrzepowego pacjenci otrzymywali świeżo mrożone osocze i witaminę K. W trakcie obserwacji zmarło 60 chorych (43% badanych), a u 3 osób wystąpił udar niedokrwieny mózgu. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego w okresie 7, 14 i 30 dni od zaprzestania podawania antykoagulantów wyniosł odpowiednio: 2,9%; 2,6% i 4,8%. U żadnego z chorych, którzy wznowili terapię warfaryną nie stwierdzono ponownego krwawienia wewnątrzczaszkowego. Autorzy stwierdzili, że ponowne

leczenie przeciwkrzepliwe można rozpocząć już w 7. - 14. dobie od incydentu wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego (85).

Podobny problem z trudnym do ustalenia protokołem postępowania, występuje u pacjentów leczonych lekami przeciwplatekowymi z bardzo wysokim ryzykiem powikłań zatorowo- zakrzepowych. Jak już omawiano wcześniej nie ma zgodności czy leki przeciwplatekowe powodują większe ryzyko powiększania się krwiaka jak to ma miejsce w przypadku pacjentów leczonych lekami przeciwkrzepliwymi. W przypadkach, gdzie krwiak wewnątrzczaszkowy wymaga pilnego usunięcia zaleca się odstawienie leków przeciwplatekowych i rozważenie przetoczenia koncentratu płytek krwi (61, 96). Jednak w przypadku pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego i implantacji stentu w ciągu pierwszych kilku miesięcy ryzyko powikłań zakrzepowych związanych z zaprzestaniem leczenia przeciwplatekowego jest wysokie (rycina 8 i 9, opis przypadku 5.2). W dużym badaniu obserwacyjnym u chorych z implantowanym stentem pokrywanym (DES) zakrzepica w stencie miała miejsce u 29% chorych, u których zbyt szybko odstawiono tienopirydynę (111). W jednośrodkowym badaniu z udziałem 652 pacjentów przedwczesne odstawienie kłopidogrelu wiązało się z ok. 30-krotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy w stencie (48).

Terapia przeciwplatekowa u chorych z implantowanymi stentami, przed ich całkowitą endotelizacją oraz koniecznością przeprowadzenia operacji neurochirurgicznej jest z pewnością zagadnieniem problematycznym. Trudno w najbliższym czasie spodziewać się powstania jednoznacznych zaleceń w tej kwestii. Pewne zmiany może przynieść wprowadzenie nowych leków przeciwplatekowych (np. Prasugrel, Ticagrelor), które będą miały większą zdolność hamowania płytek, szybszy czas działania oraz mniejsze ryzyko krwawień okołoperacyjnych. Obecnie najrozsądniejszym wydaje się być analiza każdego przypadku. Dokładny wywiad obejmujący rodzaj i datę implantowanego stentu, charakterystykę leczonych zmian, rodzaj i długość terapii przeciwplatekowej, współistnienie dodatkowych schorzeń (72, 111).

W krwiakach śródmózgowych, płatowych, nadciśnienie tętnicze współistnieje w 30-50%, natomiast krwawienia okolicy jąder podstawy w 80% (20, 27, 63). W niniejszej pracy u pacjentów z krwiakami śródmózgowymi w grupie

antykoagulantów nadciśnienie tętnicze występowało u 63% chorych, a w grupie przeciwplatek u 66% chorych, jednak zbyt mała grupa badanych nie pozwoliła na analizę statystyczną. Pacjenci kwalifikowani do niniejszej pracy, byli leczeni operacyjnie w 100%, stąd brak pacjentów z krwawieniem okolicy obszaru centralnego i jąder podstawy, gdyż takie krwaki, w większości, stanowią przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego. Krwaki śródmózgowe lokalizowały się podobnie w grupie antykoagulantów i przeciwplatek najczęściej u styku dwóch lub trzech płatów, obejmując płat czołowy, ciemieniowy i skroniowy, a także potyliczny. W grupie z nadciśnieniem tętniczym oprócz lokalizacji czołowo- ciemieniowej często pojawiała się tylna jama czaszki, natomiast nie obejmował płata potylicznego. Podobną lokalizację krwaków w grupie przeciwplatek i antykoagulantów wykazał Lopez. W swojej pracy zastosował on autorską zasadę różnicowania krwaków głębokich (obszaru centralnego lub jąder podstawy) od płatowych. Wszystkie krwaki zlokalizowane do 1 cm od bocznej ściany komór mózgu zaliczył do krwaków głębokich (63).

W niniejszej rozprawie w badaniach laboratoryjnych w grupie antykoagulantów średni wynik INR wyniósł 2,79, minimalny 1,13, a maksymalny 5,10. Po podaniu osocza i witaminy K INR przedstawiał się odpowiednio 1,33; 0,94 i maksymalny 2,36. Stwierdzono wysoką korelację między ilością podanego osocza, a INR po jego podaniu (współczynnik korelacji $r=0,6644$) oraz wysoka ujemna korelacja między ilością podanego osocza a wskaźnikiem protrombinowym mierzonym po jego podaniu ($r=0,6283$). Nie stwierdzono jednak korelacji wartości INR z objętością krwiaka czy złymi wynikami leczenia. Podobnie Lopez i współautorzy wykazali średnią wartość INR na poziomie 3,2 przy przyjęciu do szpitala i również nie stwierdzili korelacji z objętością krwiaka (63). Sousa i współautorzy na grupie 327 pacjentów także nie stwierdzili zależności pomiędzy wysokim INR a śmiertelnością. Średnia objętość krwiaka w tej grupie pacjentów wyniosła 55ml (w mojej grupie 68,69 ml) i nie wykazała korelacji z wartością INR, natomiast, jak większość autorów wykazała dodatnią korelację ze złym stanem pacjenta (63, 96, 103). Guźniczak i współautorzy stwierdzili, że w grupie pacjentów z krwakami pourazowymi czynnikami rokowniczymi było INR, czas protrombinowy, zawartość i wskaźnik protrombiny (38).

Natomiast Anczykowski i współautorzy wykazali dodatnią korelację pomiędzy białkiem S-100B u pacjentów z krwakiem pourazowym jako czynnika prognostycznego i służącego ocenie ciężkości urazu (4).

W grupie pacjentów leczonych lekami przeciwkrzepliwymi stwierdzono niższe średnie wartości WBC, HCT i HGB w porównaniu do grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ze względu na zbyt małe podgrupy badanych nie wykazano jednak korelacji ze stanem klinicznym pacjentów. Agnihotri i współautorzy przedstawili istotny wzrost leukocytów w pierwszych 72 godzinach od przyjęcia w grupie pacjentów z samoistnym krwakiem śródmózgowym, co powiązane było z gorszym rokowaniem (1). Podobnie wykazali Napoli i współautorzy, którzy badali wpływ zwiększonego stężenia leukocytów (WBC), białka CRP (C-reactive protein) i stężenia glukozy. Na grupie 210 pacjentów leczonych z powodu samoistnego krwaka śródmózgowego stwierdzono, że podwyższone stężenie WBC, CRP i glukozy mają związek ze wzrostem śmiertelności. Stwierdzono także, że głównym czynnikiem rokowniczym jest białko CRP w porównaniu z WBC i glukozą (75, 104).

7. Wnioski

1. W grupie pacjentów pobierających leki przeciwkrzepliwe przeważały kobiety, natomiast w grupie pacjentów pobierających małą dawkę aspiryny przeważali mężczyźni, podczas gdy w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rozkład płci był równy. Wśród pacjentów przyjmujących leki wpływające na hemostazę przeważali pacjenci w podeszłym wieku.
2. Doustne antykoagulanty częściej są przyczyną powstawania krwiaków śródmózgowych niż leki przeciwplatekcyjne, jednakże krwaki podtwardówkowe, zarówno ostre jak i przewlekłe, obserwowane są w obu grupach chorych.
3. Niekorzystny wynik leczenia w grupie pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe jest większy niż u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne, najczęściej współistniejące czynniki pogarszające rokowanie stanowi wystąpienie krwiaka śródmózgowego, wielkość krwiaka śródmózgowego powyżej 80ml, obrzęk mózgu - przesunięcie linii środkowej powyżej 1cm, wiek pacjenta oraz ciężki stan pacjenta przy przyjęciu GCS poniżej 5pkt, a także współistnienie nadciśnienia tętniczego.
4. Istnieje możliwość skutecznego odwrócenia działania leków przeciwkrzepliwych, z grupy antagonistów witaminy K, brak jest natomiast powszechnej i skutecznej metody oceny działania leków przeciwplatekcyjnych.
5. Jedynie monitorowanie działania antagonistów witaminy K jest skuteczną i powszechną metodą, konieczne jest jednak poszukiwanie nowych metod oceny działania innych leków przeciwkrzepliwych oraz wprowadzanie nowych leków w bezpieczniejszy sposób wpływających na układ hemostazy i dających mniejsze ryzyko powikłań.

8. Streszczenie

Samoistne krwaki wewnątrzczaszkowe w przebiegu jatrogennych zaburzeń hemostatycznych krwi stanowią powszechny problem dla neurochirurgów. Leki przeciwzakrzepowe stosowane są w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu, zawału serca, migotania przedsionków, u pacjentów po implantacji stentów wewnątrznacyniowych oraz w wielu innych chorobach. Jakkolwiek leki te zapobiegają powstaniu zakrzepu, przyczyniają się do wystąpienia wewnątrzczaszkowego krwawienia.

Analizowany materiał obejmuje 109 chorych z samoistnymi krwawkami wewnątrzczaszkowymi, u których został przeprowadzony zabieg operacyjny usunięcia krwaka wewnątrzczaszkowego, w Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 01.01.2004 - 31.12.2008. Chorych podzielono na trzy grupy. Do pierwszej grupy chorych, obejmującej 28 osób, zakwalifikowano pacjentów, którzy otrzymywali lek przeciwkrzepliwy z grupy antagonistów witaminy K (najczęściej Acenocoumarol). W drugiej grupie chorych obejmującej 48 osób, pacjenci pobierali jeden z leków przeciwplatekcyjnych, najczęściej kwas acetylosalicylowy. Trzecia grupa pacjentów, to osoby leczone z powodu nadciśnienia tętniczego, niepobierające żadnych leków wpływających na hemostazę, stanowili grupę porównawczą. Z badania wykluczono pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w przebiegu uszkodzenia wątroby, chorób hematologicznych, czy przewlekłe nadużywających alkoholu lub środki narkotyczne. W grupie pacjentów pobierających leki przeciwkrzepliwe przeważały kobiety ponad 70%, natomiast w grupie pacjentów pobierających kwas acetylosalicylowy przeważali mężczyźni 75%, w grupie kontrolnej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rozkład płci był równy. Wśród pacjentów przyjmujących leki wpływające na hemostazę przeważali pacjenci w starszym wieku, średnio 70 lat, w grupie kontrolnej średnio 57 lat.

Leki przeciwkrzepliwe są przyczyną powstania częściej krwaków śródmózgowych w porównaniu do leków przeciwplatekcyjnych. W obu grupach częściej jednak pojawiają się krwaki podtwardówkowe z rozkładem połowę ostrych, a połowę przewlekłych. Niekorzystny wynik leczenia w grupie pacjentów przyjmujących leki

przeciwwkrzepliwe jest większy niż u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne. Najczęściej współistniejące czynniki źle rokujące to wystąpienie krwiaka śródmózgowego, wielkość krwiaka śródmózgowego powyżej 80ml, obrzęk mózgu - przesunięcie linii środkowej powyżej 1cm, wiek pacjenta oraz ciężki stan pacjenta przy przyjęciu, GCS poniżej 5 pkt, a także współistnienie nadciśnienia tętniczego. Istnieje możliwość skutecznego odwrócenia działania leków przeciwkrzepliwych, z grupy antagonistów witaminy K, brak jest natomiast powszechnej i skutecznej metody oceny działania leków przeciwplatekcyjnych. Ze względu na trwałe powinowactwo leków przeciwplatekcyjnych z płytkami krwi, odwrócenie ich działania jest możliwe jedynie poprzez przetoczenie płytek krwi. Jedynie monitorowanie działania antagonistów witaminy K jest skuteczną i powszechną metodą, konieczne jest jednak poszukiwanie nowych metod oceny działania innych leków wpływających na układ hemostazy oraz wprowadzanie nowych leków w bezpieczniejszy sposób wpływających na układ hemostazy i dających mniejsze ryzyko powikłań.

9. Summary

Spontaneous intracranial hemorrhage (SICH) due to iatrogenic disorders of hemostasis constitutes a common neurosurgical problem. Anti-coagulants are used for treatment of cerebral ischemic stroke, myocardial infarction, atrial fibrillation, in patients after vascular stenting and in many other diseases. Preventing thrombus formation, these medications may also contribute to intracranial hemorrhage.

Our study group included 109 patients with spontaneous intracranial hemorrhage, who underwent surgical evacuation of SICH at the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology of K. Marcinkowski Medical University in Poznań between January 1, 2004 and December 31, 2008. The patients were classified into 3 groups. The first group included 28 patients, who were treated with vitamin K antagonists (usually Acenocoumarol). 48 patients from the second group were treated with one of the antiplatelet medications, usually acetylsalicylic acid. The third - control - group was composed of patients treated for blood hypertension, who did not use any medications likely to affect homeostasis. Patients with coagulation dysfunction secondary to liver damage, hematologic diseases, as well as chronic alcohol or drug users were excluded from the study. Women constituted the majority (over 70%) of patients treated with anticoagulants, whereas men constituted the majority (75%) of patients treated with acetylsalicylic acid. Sex distribution was equal in the control group. Medications affecting homeostasis were typically administered to older patients (mean age of 70 years), whereas the mean age of patients in the control group was 57 years.

Compared to antiplatelet medications, anticoagulants more often led to intracerebral hemorrhage. However, in both groups the increased incidence of subdural hemorrhage was observed, half of them being acute and half - chronic. Unfavourable treatment outcomes in the group of patients treated with anticoagulants occurred more commonly compared to patients treated with antiplatelet medications. The most common poor prognostic factors include the presence of intracerebral hemorrhage, volume over 80ml, cerebral edema with midline shift over 1cm, patient's age and poor general condition at admission, GCS below 5 pkt, as well as concomitant blood hypertension. There is a possibility to reverse the effect of anticoagulants (Vitamin K Antagonists). But there is not, however, common and effective method of performance evaluation of antiplatelet

medications. Due to the permanent affinity of antiplatelet drugs to blood platelets, it is only possible to reverse their effect by platelet transfusion. Only VKA monitoring is an effective and commonly used method. However, it is crucial to search for new monitoring methods applicable to drugs affecting hemostasis as well as to develop new, safer medications, which are less likely to induce complications.

10. Piśmiennictwo

1. Agnihotri S., Czap A., Staff I., Fortunato G.: Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Journal of Neuroinflammation* 2011, 8, 160.
2. Aguilar M.I., Hart R.G., Kase C.S., Freeman W.D., Hoeben M.B.J., Garcia R.C., Ansell J.E., Mayer S.A., Norrving B., Rosand J., Steiner T., Wijdicks E.F.M., Yamaguchi T., Yasaka M.: Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion. *Mayo Clin Pro.* 2007, 82, 82-92.
3. Altenburg A., Haage P.: Antiplatelet and Anticoagulant Drugs in Interventional Radiology *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011, 10, 270-280.
4. Anczykowski G., Kaczmarek J., Jankowski R., Guźniczak P.: The reference level of serum S-100B protein for poor prognosis in patient with intracranial extracerebral hematoma. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011, 49, 1, S874.
5. Appelros P., Stegmayr B., Terent A.: Sex Differences in Stroke Epidemiology A Systematic Review. *Stroke* 2009, 40, 1082-1090.
6. Arjomand H., Roukoz B., Surabhi S. K.: Platelets and Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus. *The Journal of Invasive Cardiology* 2003,15, 7.
7. Ballabh P., Braun a., Nedergaard M.: The blood–brain barrier: an overview Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol. Disease* 2004, 16, 1–13.
8. Barras C.D., Tress B.M., Christensen S., MacGregor L., Collins M., Desmond P.M., Skolnick B.E., Mayer S.A., Broderick J.P., Dringer M.N., Steiner T., Davis S.M.: Density and Shape as CT Predictors of Intracerebral Hemorrhage Growth *Stroke* 2009, 40, 1325-1331.
9. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G.: Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: A review of the literature. *Thrombosis Research* 2012, 129, 3, 392–400.
10. Benz P.M., Bume C., Moebius J., Oschatz C., Schuh K., Sickmann A., Walter U., Feller S.M., Renne T.: Cytoskeleton assembly at endothelial cell – cell contacts is regulated by alpha II-spectrin – VASP complexes. *J. Cell Biol.* 2008, 180, 205–219.
11. Beshay J.E., Morgan H., Madden Ch., Yu W., Sarode R.: Emergency reversal of anticoagulation and antiplatelet therapies in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 2010. 307-318.

12. Boysen G.: Bleeding competition in secondary stroke prevention by antiplatelet therapy: a benefit-risk analysis. *J Intern Med.* 1999, 246, 239-245.
13. Brasnjevic I., Steinbusch H.W.M., Schmitz C., Martinez-Martinez P.: Delivery of peptide and protein drugs over the blood–brain barrier. *Progress in Neurobiology* 2009, 87, 212–251.
14. Bruinsma I.B., Wilhelmus M.W.M., Kox M., Veerhuis R., de Waal R.M.W., Verbee M.M.: Apolipoprotein E protects cultured pericytes and astrocytes from D-A β 1–40-mediated cell death. *Brain Res.* 2010, 1315, 169 – 180.
15. Butcher K., Laidlaw J.: Current intracerebral haemorrhage management. *J. Clin. Neurosci.* 2003, 10, 158–167.
16. Butcher K.S., Baird T., MacGregor L., Desmond P., Tress B., Davis S.: Perihematomal Edema in Primary Intracerebral Hemorrhage Is Plasma Derived. *Stroke*, 2004, 35, 1879 -1885.
17. Cabrejo L., Guyant-Marechal L., Laquerriere A., Vercelletto M., De La Fourniere F., Anterion C.T., Verny C., Letournel F., Pasquier F., Vital A., Checler F., Frebourg T., Campion D., Hannequin D. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain* 2006, 129, 2966–2976.
18. Carlucci L., De Pomerol M., Laguerre D., Gimbert E., Dautheribes M., San-Galli F., Liguoro D., Le-Gall M., Vignes JR. Intracranial Hemorrhage in adults: Place of antithrombotic treatment. *Neurochirurgie.* 2013, 59, 17-22.
19. Cho D.Y., Chen C.C., Lee H.C., Lee W.Y., Lin H.L.: Glasgow Coma Scale and hematoma volume as criteria for treatment of putaminal and thalamic intracerebral hemorrhage. *Surg. Neurol.* 2008, 70, 628–633.
20. Chung C.S., Caplan L.R., Yamamoto Y., Chang H.M., Lee S.J., Song H.J., Lee H.S., Shin H.K., Yoo K.M.: Striatocapsular haemorrhage. *Brain.* 2000, 123, 1850-1862.
21. Crawley F., Bevan D., Wren D.: Managment of intracranial bleeding associated with anticoagulation: balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000, 69, 396-398.
22. Cucchiara B. Messe S. Sansing L., Kasner S.: Hematoma Growth in Oral Anticoagulant Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2008, 39, 2993-29996.
23. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Ciminiello C.: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet* 2004, 364, 331-337.

24. Diringer M.N., Skolnick B.E., Mayer S.A., Steiner T., Davis S.M., Brun N.C., Broderick J.P.: Risk of Thromboembolic Events in Controlled Trials of rFVIIa in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Stroke. 2008, 39, 850-856.
25. Douketis J.D.: Dabigatran jako lek przeciwkrzepliwy w migotaniu przedsionków. *Medycyna Praktyczna* 2011, 02, 85-96.
26. Ducruet A.F., Zacharia B.E., Hickman Z.L., Grobelny B.T., Yeh M.L., Sosunov S.A., Connolly E.S.: The complement cascade as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage *Exp. Neurol.* 2009, 219, 398–403.
27. Eisele Y.S., Bolmont T., Heikenwalder M., Langer F., Jacobson L.H., Yan Z.X., Roth K., Aguzzi A., Staufenbiel M., Walker L.C., Jucker M.: Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic Abeta inoculation. *PNAS* 2009, 106, 12926–12931.
28. Eum S.Y., Andras I., Hennig B., Toborek M.: NADPH oxidase and lipid raft-associated redox signaling are required for PCB153-induced upregulation of cell adhesion molecules in human brain endothelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2009, 240, 299–305.
29. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 342, 1255-1262.
30. Fewel M. E., Thompson B.G., Hoff J.T. : Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus* 15, 1, 2003.
31. Fiebach J.B., Schellinger P.D., Gass A., Kucinski T., Siebler M., Villringer A., Olkers P., Hirsch J.G., Heiland S., Wilde P., Jansen O., Röther J., Hacke W., Sartor K.: Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004, 35, 502–06.
32. Fryer J.D., Taylor J.W., DeMattos R.B., Bales K.R., Paul S.M., Parsadanian M., Holtzman D.M.: Apolipoprotein E markedly facilitates age-dependent cerebral amyloid angiopathy and spontaneous hemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice. *J. Neurosci.* 2003, 23, 7889–7896.
33. Fujii Y., Takeuchi S., Harada A., Abe H., Sasaki O., Tanaka R.: Hemostatic Activation in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2001, 32, 883-890.
34. Gebel J.M., Jauch E.C., Brutt T.G., Khoury J., Sauerbeck L., Salisbury S., Spiker J., Tomsick T.A., Duldner J., Broderick J.P.: Natural History of Perihematomal Edema in Patients With Hyperacute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2002, 33, 2631 - 2635.
35. Grand W.: *The Anatomy of the Brain*, by Thomas Willis. *Neurosurgery* 1999, 45, 1234 – 1237.

36. Grove E.L.: Antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease Dan Med J. 2012, 59, 4506.
37. Gurol M.E., Greenberg S.M.: Management of Intracerebral Hemorrhage. Current Atherosclerosis Reports 2008, 10, 324 – 331.
38. Guźniczak P., Zaborowski M., Kałuży A., Anczykowski G.: Parametry układu krzepnięcia jako czynniki predykcyjne u pacjentów z pourazowymi krwinkami namóżgowymi leczonymi operacyjnie. Neuroskop 2009, 11, 29-33.
39. Hall C.E., Grotta J.C.: New Era for Management of Primary Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. Current Neurology and Neuroscience Reports 2005, 5, 29–35.
40. Hallstrom B., Jonsson A.C., Nerbrand C., Norrving B., Lindgren A.: Stroke Incidence and Survival in the Beginning of the 21st Century in Southern Sweden Comparisons With the Late 20th Century and Projections Into the Future. Stroke 2008, 39, 10-15.
41. Hawkins B.T., Davis T.P.: The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease. Pharmacol. Rev. 2005, 57,173–185 .
42. Herweh C, Jüttler E, Schellinger PD, Klotz E, Jenetzky E, Orakcioglu B, Sartor K, Schramm P.: Evidence Against a Perihemorrhagic Penumbra Provided by Perfusion Computed Tomography. Stroke 2007, 38, 2941-2947.
43. Herweh C, Jüttler E, Schellinger PD, Schramm P: Perfusion CT in hyperacute cerebral hemorrhage within 3 hours after symptom onset: is there an early perihemorrhagic penumbra? J Neuroimaging. 2010, 20, 350-3.
44. Hua Y., Keep R.F., Hoff J.T., Xi G.: Brain Injury After Intracerebral Hemorrhage: The Role of Thrombin and Iron. Stroke 2007, 38, 759-762.
45. Huang C., Rong M., Sun S., Wei G., Fang Y., Liu R., Li G.: JAK2-STAT3 signaling pathway mediates thrombin-induced proinflammatory actions of microglia in vitro. J. Neuroimmunol. 2008, 204, 118–125.
46. Huttner H.B., Schellinger P.D., Hartmann M., Kohrmann M., Jüttler E.: Hematoma Growth and Outcome in Treated Neurocritical Care Patients With Intracerebral Hemorrhage Related to Oral Anticoagulant Therapy: Comparison of Acute Treatment Strategies Using Vitamin K, Fresh Frozen Plasma, and Prothrombin Complex Concentrates. Stroke 2006, 37, 1465-1470
47. Iencean S.M.: Brain edema – a new classification. Medical Hypotheses 2003, 61, 106–109
48. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J i wsp.: Jr. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. Circulation. 2004, 109, 1930 –1932

49. Juszkat R., Nowak S., Majewski T., Zarzecka A., Liebert W., Moskal J.: Zastosowanie abciximabu w leczeniu ostrej zakrzepicy naczyń tętniczych u chorych leczonych metodą embolizacji wewnątrznacyniowej z powodu tętniaków wewnątrzczaszkowych. *Neuroskop* 2009 ; 11, 108-115.
50. Juszkat R., Nowak S., Smól S., Zarzecka A., Paprzycki W., Blok T., Kociemba W.: Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych wewnątrznacyniowo z powodu niepękniętych tętniaków naczyń mózgowych. *Neuroskop*, 2008; 10, 74-77.
51. Khatri P., Broderick J.P., Houry J.C., Carrozzella J.A., Thomas A.: Microcatheter Contrast Injections During Intra-Arterial Thrombolysis May Increase Intracranial Hemorrhage Risk. *Stroke* 2008, 39, 3283-3287.
52. Kidwell C.S., Wintermark M.: maging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 2008, 7, 256 -267.
53. Kimelberg H.K.: Water homeostasis in the brain: basic concepts. *Neuroscience* 2004, 129, 851–860.
54. Kirshner H.S.: Current issues in antiplatelet therapy for stroke prvention: the importance of stroke subtypes and differences between stroke and MI pastients. *Journal of Neurology*, 2010, 257, 1788-1797.
55. Klatzo I., Wiśniewski H., Steinwall O., Streicher E.: Dynamics of cold injury edema. W: *Brain edema*. Red.: I. Klatzo, F. Seitelberger. Springer-Verlag, Wien, New York 1967, 554-563.
56. Kobayashi H., Yokoo H., Yanagita T., Satoh S., Kis B., Deli M., Niwa M., Wada A.: Induction of aquaporin 1 by dexamethasone in lipid rafts in immortalized brain microvascular endothelial cells. *Brain res.* 2006, 1123, 1 2 – 1 9.
57. Kumar S., Bandyopadhyay U.: Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2005, 4, 662–672.
58. Lam C.K., Yoo1 T., Hiner B., Liu Z., Grutzendler J.: Embolus extravasation is an alternative mechanism for cerebral microvascular recanalization. *Nature* 2010, 465, 478-484.
59. Lauer A., Schlunk F., CottE.M., Steimetz H.: Antiplatelet pretreatment does not increase hematoma volume in experimental intracerebral hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow &Metabolism* 2011, 31, 1736-1742.
60. Lavados P.M., Hennis A.J.M., Fernandes J.G., Medina M.T., Legetic B., Hoppe A., Sacks C., Jadue L., Salinas R.: Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol* 2007, 6, 362–72

61. Lazio B.E., Simard J.M.: Anticoagulation in Neurosurgical Patients. *Neurosurgery* 1999, 45, 838.
62. Lee K.R., Betz A.L., Kim S., Keep R.E., How J.T.: The Role of the Coagulation Cascade in Brain Edema Formation after Intracerebral Hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1996, 138, 396-401.
63. Lopez R.J., Montero M.J.L., Fontanillo: Lobar intracerebral haemorrhage: Analysis of a series and characteristics of patients receiving antiplatelet or anticoagulation treatment. *Neurologia*, 2012, 27, 387-393.
64. Lovelock C.E., Molyneux A.J., Rothwell P.M.: Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet* 2007, 6, 487 – 493.
65. Majeed A., Eelde A., Agren A., Schulman S., Holmstrom M.: Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thrombosis Research* 2012, 126, 146-151.
66. Maolood N., Meister B.: Protein components of the blood–brain barrier (BBB) in the brainstem area postrema–nucleus tractus solitarius region. *J. Chem. Neuroanat.* 2009, 37, 182–195.
67. Masotti L., Napoli M.D., Godoy D.A., Rafanelli D.: The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Stroke* 2011, 6, 228-240.
68. Matchett S.C., Castaldo J., Wasser T.E., Baker K., Mathiesen C., Rodgers J.: Predicting Mortality After Intracerebral Hemorrhage: Comparison of Scoring Systems and Influence of Withdrawal of Care. *J. Stroke Cerebrovasc. Disease* 2006, 15, 144-150.
69. Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M., Levin B.: Warfarin- Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345, 1444-1451.
70. Molina C.A., Selim M.H.: The Dilemma of Resuming Anticoagulation After Intracranial Hemorrhage: Little Evidence Facing Big Fears. *Stroke* 2011, 42, 3665-3666.
71. Morioka J., Fujii M., Kato S., Fujisawa H., Akimura T., Suzuki M., Kobayashi S.: Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. *Surgical Neurol.* 2006, 65, 67– 73.
72. Moskal J., Laskowski W., Nowak S., Kopaczewski B.: Samoistne krwinki wewnątrzczaszkowe u chorych , po angioplastyce tętnic wieńcowych z wszczepieniem stentu, przewlekle przyjmujących leki przeciwplatekowe. *Neuroskop* 2007, 9, 113-122.

73. Moussouttas M., Malhotra R., Fernandez L., Maltenfort M., Holowecki M., Delgado J., Lawson N., Badjatia N.: Role of Antiplatelet Agents in Hematoma Expansion During The Acute Period of Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010, 12, 24–29.
74. Nakagomi T., Tamura A.: Between Elevated Blood Pressure and Hematoma Enlargement Blood Pressure Management in Acute Intracerebral Hemorrhage: Relationship. *Stroke* 2004, 35, 1364-1367.
75. Napoli M., Godoy D.A., Campi V., Valle M., Pinero G., Mirofsky M.: C reactive Protein Level Measurement Improves Mortality Prediction When Added to the Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Score. *Stroke* 2001, 42, 1230-1236.
76. Naval N.S., Nyquist P., Carhuapoma J.R.: ICH aspiration and thrombolysis. *J. Neurol. Sci.* 2007, 261 80–83.
77. Newell D.W., Shah M.M., Wilcox R., Hansmann D.R., Melnychuk E., Muschnelli J., Hanley M., Hanley D.F.: Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis. *J Neurosurg* 115. 2011, 592-601.
78. Nguyen M.C., Lim Y.L., Walton A., Lefkovits J., Agnelli G.: Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *European Heart Journal* 2007, 28, 1717-1722.
79. Nocuń M., Watała C.: Potencjalne przyczyny nieskuteczności aspiryny jako leku przeciwplateletowego w profilaktyce i leczeniu chorób o podłożu naczyniowym. *Acta Haematologica Polonica* 2004, 35, 53-61.
80. Ohnishi M., Katsuki H., Fujimoto S., Takagi M., Kume T., Akaike A.: Involvement of thrombin and mitogen-activated protein kinase pathways in hemorrhagic brain injury. *Exp. Neurol.* 2007, 206, 43–52.
81. Oleinik A., Romero J.M., Schwab K., Lev M.H., Jhavar N., Almandoz J.D., Smith E.E., Greenberg S.M., Rosand J., Goldstein J.N.: CT Angiography for Intracerebral Hemorrhage Does Not Increase Risk of Acute Nephropathy. *Stroke* 2009, 40, 2393-2397.
82. Panczykowski D.M., B.S., and D. O. Okonkwo.: Premorbid oral antithrombotic therapy and risk for reaccumulation, reoperation, and mortality in acute subdural hematomas. *J Neurosurg*, 2011, 114, 47–52.
83. Pantazis G., Tsitsopoulos P., Mihas C., Katsiva V., Stavrianos V., Zymaris S.: Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surg. Neurol.* 2006, 66, 492– 502.

84. Park J., White A., Shin H., Hemsley A.: Serum cholesterol and haemorrhagic stroke . *Lancet* 2001, 358, 507-508.
85. Phan T.G., Koh M., Eelco F.M.: Safety of Discontinuation of Anticoagulation in Patient With Intracranial Hemorrhage at High Thromboembolic Risk. *Arch Neurol.* 2000, 57, 1710-1713.
86. Porosińska A, Pierzchała A.: Koncepcje oporności na aspirynę. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2006; 40, 4, 313–319.
87. Power C., Henry S., Del Bigio M.R., Larsen P.H., Corbett D., Imai Y., Yong V.W., Peeling J.: Intracerebral Hemorrhage Induces Macrophage Activation and Matrix Metalloproteinases. *Ann.Neurol.* 2003, 53, 731–742.
88. Powner D.J., Hartwell E.A., Hoots W.K.: Counteracting the effects of anticoagulants and antiplatelet agents during neurosurgical emergencies *Neurosurgery* 2005, 57, 823-831
89. Prager O., Chassidim Y., Klein C., Levi H., Shelef I., Friedman A.: Dynamic in vivo imaging of cerebral blood flow and blood–brain barrier permeability. *NeuroImage* 2010, 49, 337–344.
90. Qing W.G., Dong Y.O., Ping T.Q., Lai L.G., Fang L.D., Min H.W., Xia L., Heng P.Y.: Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of iron overload and aquaporin 4. *J. Neurosurg.* 2009, 110, 462–468.
91. Quinones-Hinojosa A., Gulati M., Singh V., Lawton M.T.: Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg Focus* 15, 3, 2003.
92. Qureshi A.I., Mendelov A.D., Hanley D.F.: Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009, 373, 1632-1644.
93. Qureshi A.I., Suri M.F.K., Nasar A., Kirmani J.F., Ezzeddine M.A., Divani A.A., Giles W.H.: Changes in Cost and Outcome Among US Patients With Stroke Hospitalized in 1990 to 1991 and Those Hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke* 2007, 38, 2180-2184.
94. Rincon F., Mayer S.A.: Current Treatment Options for Intracerebral Hemorrhage *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2008, 10, 229–240.
95. Sacco R.L., Adams R., Albers G., Alberts M.J., et all: Guidelines for prevention of dtroke in aptiens with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006, 37, 577-617.
96. Saloheimo P., Ahonen M., Juvela S.: Regular Aspirin- Use Preceding the Onset of Primary Intracerebral Hemorrhage is an Independent Predictor for Death. 2006, 37, 129-133.

97. Schellinger P.D., Fiebach F.B., Hoffmann K., Becker K., Orakcioglu B., Kollmar R., Jüttler E., Schramm P., Schwab S., Sartor K., Hacke W.: Stroke MRI in Intracerebral Hemorrhage: Is There a Perihemorrhagic Penumbra? *Stroke* 2003, 34, 1674-1679.
98. Schievink W.I., Maya M.M., Pikul B.K., Louy Ch.: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks as the cause of subdural hematomas in elderly patients on anticoagulation. *J Neurosurg* 2012, 295-299.
99. Schnabel J.: The dark side of proteins. *Nature* 2010, 64, 828-829.
100. Shah Q.A., Ezzeddine M.A., Qureshi A.I.: Acute hypertension in intracerebral hemorrhage: Pathophysiology and treatment. *J. Neurol. Sci.* 2007, 261, 74–79.
101. Singh P., Prusmack J.C., Morcos J.J.: Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Non- Arteriovenous Malformation, Nonaneurysm. *Youmans Neurological Surgery*, 5th Edition, 105, 1733-1768
102. Sinn D.I., Lee S.T., Chu K., Jung K.H., Song E.C., Kim J.M., Park D.K., Kim M., Roh J.K.: Combined neuroprotective effects of celecoxib and memantine in experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosci. Letters* 2007, 411, 238-242.
103. Sousa L.D., Zorrilla J.P., Latini M.F., Abut A.P.: Is the international normalised ratio a prognostic factor of mortality in intracerebral haemorrhage? *Neurologia*, 2011, 26, 528-532.
104. Sturgeon J.D., Folsom A.R., Longstreth W.T., Shahar E., Rosamond W.D., Cushman M.: Hemostatic and Inflammatory Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in a Pooled Cohort. *Stroke* 2008, 39, 2268-2273.
105. Sutherland G.R., Auer R.N.: Primary intracerebral hemorrhage. *J. Clin. Neurosci.* 2006, 13, 511–517.
106. Tanaka A., Ueno Y., Nakayama Y., Takano K., Takebayashi, S.: Small Chronic Hemorrhages and Ischemic Lesions in Association With Spontaneous Intracerebral Hematomas. *Stroke* 1999, 30, 1637-1642.
107. Thal D.R., GriYn W.S., de Vos R.A., Ghebremedhin E.: Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2008, 115, 599–609.
108. Thiex R., Tsirka S.E.: Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications. *Neurosurg Focus* 2007, 22, 6.
109. Van Stavern R.B.: Primary Intracerebral Hemorrhage: Natural History, Prognosis, and Outcomes. *Semin. Cerebrovasc. Dis. Stroke* 2005, 5, 163-167

110. Veglio F., Paglieri C., Rabbia F., Bisbocci D., Bergui M., Cerrato P.: Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis* 2009, 205, 331–341.
111. Virmani R, Guagliumi G, Farb A i wsp.: Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004, 109, 701–705.
112. Vorchheimer D.A., Badimon J.J., Fuster V.: *Clinical Cardiology*; 1999; April 21, 281, 15.
113. Wang J., Fields J., Dore S.: The development of an improved preclinical mouse model of intracerebral hemorrhage using double infusion of autologous whole blood. *Brain Res.* 2008, 1222, 214-221.
114. Wartenberg K.E., Mayer S.A.: Reducing the risk of ICH enlargement. *J. Neurol. Sci.* 2007, 261, 99–107.
115. Weisło T., Mrozowska-Peruga E., Bednarkiewicz Z., Kasprzak J.D.: Jak pogodzić sprzeczności- udar krwotoczny u chorego wymagającego przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego. *Opis przypadku. Kardiologia Pol.* 2008, 66, 770-773.
116. Werring D.J., Frazer D.W., Coward L.J., Losseff N.A., Watt H., Cipolotti L., Brown M.M., Jager H.R.: Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain* 2004, 127, 2265–2275.
117. Wong K.C., Chou H.L., Poon W.S., Zhu X.L., Yu S.C.H., Ahuja A.T.: Spontaneous resolution of an aneurysm arising from a penetrating branch of the middle cerebral artery. *J. Clin. Neurosci.* 2009, 16, 601–602.
118. Wong K.S., Mok V., Lam W.W.M, Kay R., Tang A., Chan Y.L., Woo J.: Aspirin-associated intracerebral hemorrhage: Clinical and radiologic features. *Neurology.* 2000, 54, 2298-2301.
119. Wu G., Xi G., Huang F.: Spontaneous intracerebral hemorrhage in humans: hematoma enlargement, clot lysis, and brain edema. *Acta Neurochir.* 2006, 96, 78–80.
120. Xi G., Fewel M.E., Hua Y., Thompson G., Hoff J.T., Keep R.F.: Intracerebral Hemorrhage Pathophysiology and Therapy. *Neurocritical Care* 2004, 1, 1-18.
121. Yasaka M., Okada Y., Management of intracranial hemorrhage during anticoagulant therapy with warfarin or novel anticoagulants. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012, 52, 1113-1116.
122. Yusuf S. Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al.: Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial investigators. *N. Engl J Med,* 2001, 345, 494-502.

123. Zhou W., Schwarting S., Illanes S., Liesz A., Middelhoff M.: Hemostatic Therapy in Experimental Intracerebral Hemorrhage Associated With the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran. *Stroke* 2011,42, 3594-3599.
124. Zuccarello M., Brott T., Derex L., Kothari R., Sauerbeck L., Tew J., Van Loveren H., Yeh S., Tomsick T., Pancioli A., Khoury J., Broderick J.: Early Surgical Treatment for Supratentorial Intracerebral Hemorrhage A Randomized Feasibility Study. *Stroke* 1999, 30, 1833-1839.
125. Zuo Y., Cheng G., Gao D.K., Zhang X., Zhen H.N., Zhang W., Xiao S.C.: Gross-total hematoma removal of hypertensive basal ganglia hemorrhages: A long-term follow-up. *J. Neurol. Sci.* 2009, 287, 100–104.

11. Spis rycin i tabel

Rycina 1. Funkcje hemostazy – schemat ogólny.	19
Rycina 2. Układ krzepnięcia- schemat ogólny.....	21
Rycina 3. Schemat działania leków przeciwplatekcyjnych wg Arjomand i Vorchheimer (6, 112).	25
Rycina 4. Schemat układu krzepnięcia i działania leków przeciwkrzepliwych wg Becattini (9).	29
Rycina 5. Częstość występowania krwawiaków wewnątrzczaszkowych samoistnych i pourazowych w Klinice Neurochirurgii w Poznaniu w latach 2004-2008.	32
Rycina 7. Badanie kontrolne w 4 dobie po operacji kraniotomii i usunięcia samoistnego krwaka śródmózgowego.	52
Rycina 8. Przewlekły krwaki podwardówkowy nad lewą półkulą mózgu o grubości do 28mm z efektem masy i przesunięciem linii środkowej o 12mm.	53
Rycina 9. Obraz TK głowy w 5 dobie po wykonanej trepanacji otworkowej.	54

Tabela 1. Przyczyny powstawania krwiaków wewnątrzczaszkowych wg Youmans Neurological Surgery (Singh).....	6
Tabela 2. Właściwości farmakologiczne starszych i nowszych antykoagulantów wg Douketis (26).....	30
Tabela 3. Kluczowe cechy klasycznych i nowych antykoagulantów wg Douketis (26)	30
Tabela 4. Parametry demograficzno- kliniczne.....	35
Tabela 5. Parametry radiologiczne.....	36
Tabela 6. Koagulologia.....	35
Tabela 7. Morfologia.....	36
Tabela 8. Badania biochemiczne.....	36
Tabela 9. Statystyka porównawcza trzech badanych grup (test Kruskala-Wallisa). Wynik uznajemy za istotny statystycznie jeśli $p < 0,05$	37
Tabela 10. Wpływ ilości jednostek przetoczonego osocza w grupie antykoagulantów na czas od przyjęcia do operacji wyrażony w godzinach oraz na parametry układu krzepnięcia.	39
Tabela 11. Wpływ ilości jednostek przetoczonego osocza w grupie antykoagulantów na różnicę parametrów układu krzepnięcia przed i po podaniu osocza.	39
Tabela 12. Wynik leczenia w poszczególnych grupach badanych. Dla uproszczenia porównań przyjęto za stan dość dobry wynik w skali GOS IV i V, za stan ciężki II i III, oraz zgon-I.	40
Tabela 13. Występowanie samoistnego krwaka podtwardówkowego w poszczególnych grupach badanych.	41
Tabela 14. Samoistny krwiak podtwardówkowy przewlekły w badanych grupach.	42
Tabela 15. Samoistny krwiak podtwardówkowy ostry w badanych grupach.	42
Tabela 16. Badanie DSA w poszczególnych grupach.....	43
Tabela 17. Występowanie samoistnego krwaka śródmózgowego w poszczególnych grupach.	44
Tabela 18. Okolica czołowa w poszczególnych grupach.....	45
Tabela 19. Okolica ciemieniowa w poszczególnych grupach.....	45
Tabela 20. Okolica skroniowa w poszczególnych grupach.	46
Tabela 21. Okolica potyliczna w poszczególnych grupach	46

Tabela 22. Tylina jama czaszki w poszczególnych grupach.....	47
Tabela 23. Krew w układzie komorowym w poszczególnych grupach.	48
Tabela 24. Nadciśnienie tętnicze w badanych grupach.....	48
Tabela 25. Trepanacja otworkowa w grupach badanych.	49
Tabela 26. Kraniotomia w grupach badanych.....	50
Tabela 27. Rekraniotomia w grupach badanych.	50