

Kliničke karakteristike i utjecaj antikoagulantnih lijekova na intrakranijalna krvarenja

Clinical characteristics and influence of anticoagulant drugs on intracranial bleeding

Dean Giroto¹, Aldin Huremović², Eva Labinac², Alen Šarić³

¹Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za neurokirurgiju, Rijeka, Hrvatska.

²Opća bolnica Pula, Odjel za neurologiju, Pula, Hrvatska.

³Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska.

Sažetak

Cilj: Istražiti klinička, radiološka i laboratorijska obilježja, te razlike u njima kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjima koji su prethodno uzimali antikoagulantne i antitrombocitne lijekove, u odnosu na one koji nisu. **Ispitanici i metode:** Prikupili smo podatke bolesnika s intrakranijalnim krvarenjima (IKK) hospitaliziranih u OB Pula, u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 01. siječnja 2023. godine. Proveli smo analizu podataka koji su uključivali dob, spol, komorbiditete, vrstu IKK, simptome kod prijma, Glasgow Coma Score pri prijmu i otpustu, laboratorijske nalaze, metode i ishod liječenja. **Rezultati:** Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako su u retrogradnom, trogodišnjem praćenju bolesnika sa spontanim intrakranijalnim krvarenjima hospitalizirani odrasli bolesnici i jedno dijete. Jedna trećina bolesnika je prethodno uzimala antikoagulantne i antitrombocitne lijekove. Odnos između broja muškaraca i žena u skupinama nije se značajno razlikovao. Prosječna dob iznosi 70 godina, dok su bolesnici koji nisu uzimali antikoagulantne i antitrombocitne lijekove bili mlađi. Jedna polovina uzorka imala je barem jedan komorbiditet, a tri četvrtine bolesnika (77,2%) bolovalo je od arterijske hipertenzije koja je najvažniji čimbenik rizika za nastanak IKK. Obje skupine bolesnika razvile su umjeren poremećaj svijesti, a intracerebralno krvarenje je bilo najčešći tip IKK. Samo jedna petina bolesnika podvrgnuta je kirurškom tretmanu. Čimbenici koji su bili povezani s antikoagulantnom terapijom su arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, aneurizmatički SAH i subduralni hematoma. Prosječan broj dana hospitalizacije iznosio je 13,72 dana, a smrtnost tijekom hospitalizacije 41,4%. **Zaključak:** Utvrđeno je da ne postoje klinički značajne razlike između bolesnika. Također, utvrđeno je kako su bolesnici koji su prethodno koristili antikoagulantne i antitrombocitne lijekove imali veću incidenciju subduralnih hematoma i izoliranog intraventrikularnog krvarenja u odnosu na kontrolnu skupinu bez terapije. Smrtnost kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji iznosila je 48,9%, dok je smrtnost kod nekoaguliranih bolesnika iznosila 37,1%, čime se naglašava važnost ranog prepoznavanja bolesnika na antikoagulantnoj terapiji.

Ključne riječi: antikoagulantni lijekovi, Glasgow Coma Scale, intrakranijalno krvarenje, subduralni hematoma

Summary

Objective: To investigate the clinical, radiological and laboratory characteristics and their differences in patients with intracranial bleeding who previously took anticoagulant and antiplatelet drugs compared to

Autor za dopisivanje / Author for Correspondence: doc.prim.dr.sc. Dean Giroto, dr.med., Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Ulica Tome Strišića 3, 51 000 Rijeka, Hrvatska E-mail: gdeanrow@gmail.com

Primljeno/Received 2023-07-17; Ispravljeno/Revised 2024-05-13; Prihvaćeno/Accepted 2024-06-12

those who did not. **Methods and materials:** We collected data on patients with intracranial haemorrhage (ICH) hospitalized in the Pula GH, in the period from January 1, 2020 to January 1, 2023. We performed an analysis of data that included age, sex, comorbidities, type of ICH, symptoms at admission, Glasgow Coma Score at admission and discharge, laboratory findings, treatment methods and outcome. **Results:** The results of our research show that in the retrograde, three-year follow-up of patients with spontaneous intracranial bleeding, adult patients and one child were hospitalized. One third of the patients had previously taken anticoagulant and antithrombotic drugs. The average age was 70 years, while the patients who had not taken anticoagulant and antiplatelet drugs were younger. One half of the sample had at least one comorbidity, and three quarters of patients (77.2%) suffered from arterial hypertension, which is the most important risk factor for the occurrence of ICH. Both groups of patients developed a moderate disturbance of consciousness, and intracerebral haemorrhage was the most common type of ICH. Only one fifth of patients underwent surgical treatment. The factors associated with anticoagulant therapy were arterial hypertension, atrial fibrillation, aneurysmal SAH, and subdural hematoma. The average number of days of hospitalization was 13.72 days. Mortality during hospitalization was 41.4%. **Conclusion:** It was found that there were no clinically significant differences between groups. Also, it was determined that patients who had previously used anticoagulant and antiplatelet drugs had a higher incidence of subdural hematoma and isolated intraventricular bleeding compared to the control group without therapy. The mortality in patients on anticoagulant therapy was 48.9%, while the mortality in non-coagulated patients was 37.1%.

Key words: anticoagulant drugs, Glasgow Coma Scale, intracranial hemorrhage, subdural hematoma

Uvod

Intrakranijalno krvarenje (IKK) definira se kao krvarenje unutar lubanje, te se dijeli na četiri podtipa, ovisno o anatomskom položaju krvarenja: intracerebralno krvarenje (ICH), subarahnoidalno krvarenje (SAH), subduralno krvarenje (SDH) i epiduralno krvarenje (EDH).¹ IKK čine 10-15% svih moždanih udara (MU) s učestalošću od 10 do 30 pogođenih na 100000 stanovnika i visokom smrtnošću, te stopom invaliditeta, zbog čega predstavlja veliki javnozdravstveni problem.² Najčešći uzrok netraumatskih IKK je neregulirana hipertenzija. Iako ne postoji specifično liječenje IKK, nedavno je utvrđena povezanost ekspanzije hematoma (HE) kao neovisni prediktor kliničkog pogoršanja kod ovih bolesnika.^{3,4} Upravo njegovo sprječavanje predstavlja jedan od najboljih načina liječenja IKK. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) odobrila je korištenje tri nova, oralna antikoagulantna lijeka. Izravni inhibitor trombina (dabigatran eteksilat), te oralne izravne inhibitore faktora Xa (apiksaban i rivaroxaban), uz varfarin, koji je gotovo pola stoljeća bio jedini antikoagulantni lijek na raspolaganju. Dok s jedne strane, antikoagulansi štite od, po život opasnih, tromboembolijskih stanja, s druge strane dovode do rizika od fatalnih komplikacija.^{5,6} Stoga je važno kvantificirati omjer rizika od krvarenja kod svakog pojedinca. U Hrvatskoj je, prema dostupnoj literaturi, objavljen vrlo mali broj radova koji proučavaju klinička obilježja i razlike kod bolesnika, ovisno o modalitetu uzimanja antikoagulantnih i antitrombotskih lijekova. Radi toga smo odlučili provesti retrogradnu analizu i odgovoriti na tu

potrebu.

Cilj ovoga istraživanja je istražiti klinička, radiološka i laboratorijska obilježja, te razlike u njima kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjima koji su prethodno uzimali antikoagulantne/antitrombotične lijekove i kod onih koji nisu.

Ispitanici i metode

Izvor podataka i tip istraživanja

Proveli smo jednocentričnu, opservacijsku, deskriptivnu studiju s retrospektivnom analizom, koristeći podatke prikupljene iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS – Win Bis[®]). Odobrenje za provođenje ovoga istraživanja izdalo je Etičko povjerenstvo OB Pula, te je provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije.

Sudionici istraživanja

U istraživanje su uključeni bolesnici s dijagnozom IKK (MKB-10 klasifikacija; I60, I61 i I62), hospitalizirani na Odjelu za anesteziju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i Odjelu neurologije OB Pula u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 01. siječnja 2023. godine.

Kriteriji isključenja bili su: nepotpuni ili nedostupni podaci o bolesniku, traumatsko IKK i bolesnici s hemoragijskom transformacijom ishemijskog moždanog udara.

Prikupljeni podaci uključivali su: dob, spol, vitalne znakove kod prijma na Objedinjeni hitni bolnički prijam (OHBP), dijagnozu, radiološke i laboratorijske nalaze, prethodno liječenje

antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima, komorbiditete za razvoj kardiovaskularnih bolesti koji uključuju arterijsku hipertenziju, fibrilaciju atrija (Afib) i dijabetes mellitus (DM), GCS (od engl. *Glasgow Coma Score*) po prijmu i otpustu, potrebu za mehaničkom ventilacijom (MV), vrijeme hospitalizacije, te ishod.

Metode

Dijagnoza IKK-a kod svih bolesnika potvrđena je pomoću kompjuterizirane tomografije (CT). Vitalne funkcije mjerene odmah po prijmu na Objedinjeni hitni bolnički prijam. Tlak je mjereno sfingmomanometrom na pero ili monitorom, a puls i periferna saturacija kisikom mjereni su elektrodama monitora.

Statistička obrada

Statistička analiza provedena je u programu SPSS (IBM Corp., Chicago, IL) verzija 23. S ciljem provjere odstupaju li rezultati ovisnih varijabli značajno od normalne distribucije, proveden je Kolmogorov-Smirnov test. Rezultati ukazuju na značajno odstupanje svih zavisnih varijabli od normalne distribucije, te su se stoga koristile metode neparametrijske statistike (Mann-Whitneyev U test), te Hi-kvadrat.

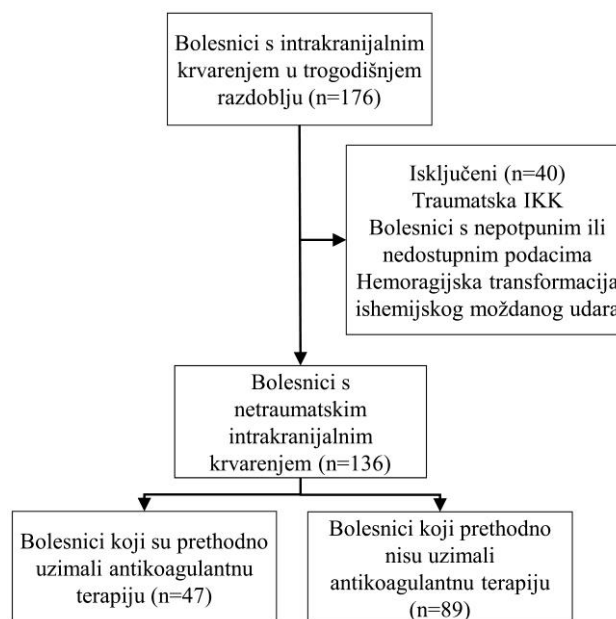
Rezultati

Demografski podaci

Pretragom BIS-a utvrđeno je ukupno 176 bolesnika hospitaliziranih u Općoj bolnici Pula u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 01. siječnja 2023. godine. Od ukupnog broja, njih 40 nije ispunjavalo kriterije za provođenje ovoga istraživanja, te nisu uključeni u daljnju analizu. Konačni uzorak čini ukupno 136 bolesnika (n=136), od čega je 47,8% muškoga, a 52,2% ženskoga spola. Dob bolesnika bila je u rasponu od 16 do 92 godine, pri čemu prosječna dob bolesnika iznosi 70,11 godina (SD=14,016). Uzorak smo podijelili u dvije skupine, ovisno o modalitetu uzimanja AK. terapije. AK+ skupinu činilo je 47 (34,5%) bolesnika koji su prethodno liječeni antikoagulantnom (AK) ili antitrombotskom (AT) terapijom, a AK- skupinu činilo je 89 (65,4%) bolesnika koji prethodno nisu uzimali AK ili AT lijekove. (Slika 1.)

Tablica 1. prikazuje osnovne demografske podatke uz klinička i laboratorijska obilježja, te

razlike između koaguliranih i nekoaguliranih bolesnika.



Slika 1. Prikaz podjele bolesnika tijekom retrogradnog trogodišnjeg istraživanja
Figure 1 Patient distribution during the three-year retrospective study

Čimbenici koji dovode do IKK

Gotovo svi bolesnici imali su barem jedan ili više komorbiditeta za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Srednji krvni tlak iznosio je $175,11 \pm 95,03$ mmHg. Od ukupnoga broja, 77,2% bolesnika imalo je povijest arterijske hipertenzije. Srednja vrijednost pulsa iznosila je 89,23/min. Mann-Whitney U test nije pokazao značajnu razliku u vitalnim funkcijama među skupinama. (Tablica 2.)

Atrijska fibrilacija (A-fib) bila je najrjeđi komorbiditet prisutan u cjelokupnom uzorku. Najviše bolesnika s A-fib uočeno je u AK+ skupini. Statistička analiza pokazala je povezanost između uzimanja AK lijekova i A-fib. 28 bolesnika (20,6%) imalo je povijest dijabetesa mellitusa (DM). Omjer zastupljenosti DM kod obje skupine bio je jednak.

Gotovo jedna polovina bolesnika prethodno je bila liječena antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima (34,6%), što je uključivalo 20 bolesnika na varfarinu, 17 na acetilsalicilnoj kiselini (ASK) i 10 na NOAK-u. Postotak smrtnosti najveći je kod bolesnika liječenih varfarinom, a najmanji kod NOAK-a. (tablica 3.)

Tablica 1. Klinička obilježja i laboratorijski nalazi bolesnika s razlikama između AK+ i AK- bolesnika
 Table 1 Clinical characteristics and laboratory findings of patients with differences between AK+ and AK- patients

| | Ukupno/Total Medijan/Median (raspon/range) | Koagulirani bolesnici/Coagulated Medijan/Median (raspon/range) | Ne-koagulirani bolesnici/Non- coagulated Medijan/Median (raspon/range) | p-value |
|--|---|---|---|-------------------|
| | N=136 | N=47 | N=89 | p≥0.05 |
| Dob/Age (godine/years) | 70 (16-92) | 78 (50-92) | 67 (16-90) | 0.296 |
| Spol/Sex | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Žene/Women | 71 (52,2) | 25 (53,2) | 46 (51,7) | 0.101 |
| Muškarci/Men | 65 (47,8) | 22 (46,8) | 43 (48,3) | |
| Komorbiditeti/Comorbidities (broj/number) | N (%) | N (%) | N (%) | |
| 0 | 25 (18,4) | 2 (4,3) | 23 (25,8) | 0.002* |
| 1 | 69 (50,7) | 18 (38,3) | 51 (57,3) | 0.035* |
| ≥2 | 42 (30,9) | 27 (57,4) | 15 (16,9) | <0.001* |
| Komorbiditeti/Comorbidities | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Hipertenzija/Hypertension | 105 (77,2) | 42 (89,4) | 63 (70,8) | 0.014* |
| Diabetes mellitus | 28 (20,6) | 11 (23,4) | 17 (19,1) | 0.555 |
| A-fib | 22 (16,2) | 21 (44,7) | 1 (1,1) | <0.001* |
| Vrsta IKK/Type of ICH | N (%) | N (%) | N (%) | |
| ICH | 62 (45,6) | 21 (44,7) | 41 (46,0) | 0.877 |
| SAH | 22 (16,2) | 5 (10,6) | 17 (19,1) | 0.202 |
| AneurizmatSKI/Aneurysmal | 17 (77,2) | 1 (20,0) | 16 (94,1) | 0.008* |
| NeaneurizmatSKI/Non- aneurysmal | 5 (22,7) | 4 (80,0) | 1 (5,8) | 0.091 |
| SDH | 5 (3,7) | 4 (8,5) | 1 (1,1) | 0.029* |
| ICH/IVH | 34 (25,0) | 11 (23,4) | 23 (25,8) | 0,755 |
| MH | 12 (8,8) | 5 (10,6) | 7 (7,9) | 0.588 |
| IVH | 1 (0,7) | 1 (2,1) | 0 (0,0) | 0.167 |
| Simptomi kod prijma/ Admission symptoms | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Motorički gubitak/Motor dysfunction | 82 (60,3) | 31 (66,0) | 51 (57,3) | 0.220 |
| Komatozno stanje/Coma | 50 (36,8) | 19 (40,4) | 31 (34,8) | 0.520 |
| Povraćanje/Vomiting | 33 (24,3) | 10 (21,3) | 23 (25,8) | 0.555 |
| Glavobolja/Headache | 35 (25,7) | 12 (25,5) | 23 (25,8) | 0.969 |
| Sinkopa/Syncope | 18 (13,2) | 6 (12,8) | 12 (13,5) | 0.907 |
| Vrtoglavica/Dizziness | 10 (7,4) | 4 (8,5) | 6 (6,7) | 0.707 |
| Liječenje/Treatment | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Konzervativno/Conservative | 107 (77,2) | 41 (87,2) | 66 (74,2) | 0.077 |
| Kirurško/Surgical | 29 (21,3) | 6 (12,8) | 23 (25,8) | 0.077 |
| EVD* | 17 (58,6) | 5 (83,3) | 12 (52,2) | 0.633 |
| DKK* | 8 (27,6) | 2 (33,3) | 6 (26,1) | 0.558 |
| Coiling | 11 (37,9) | 2(33,3) | 9 (39,1) | 0.234 |
| Mehanička ventilacija/ Mechanical ventilation | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Da/Yes | 37 (27,2) | 12 (25,5) | 25 (28,1) | |
| Ne/No | 99 (72,8) | 35 (74,5) | 64 (71,9) | 0.750 |

| | Ukupno/ <i>Total</i> <i>Medijan/Median</i> (raspon/ <i>range</i>) | Koagulirani bolesnici/ <i>Coagulated</i> <i>Medijan/Median</i> (raspon/ <i>range</i>) | Ne-koagulirani bolesnici/ <i>Non-</i> <i>coagulated</i> <i>Medijan/Median</i> (raspon/ <i>range</i>) | p-value |
|---|--|---|---|---------|
| Laboratorijski nalazi/<i>Laboratory</i> | Medijan (raspon/<i>range</i>) | Medijan (raspon/<i>range</i>) | Medijan (raspon/<i>range</i>) | |
| Leukociti/ <i>Leukocytes</i> , ×10 ⁹ /L | | | | 0.518 |
| Trombociti/ <i>Thrombocytes</i> , ×10 ⁹ /L | 9.84 (0.09-283.91)↑ | 10.27 (0.09-21.49) ↑ | 9.64 (3.75-283.91) | 0.658 |
| Hemoglobin/ <i>Haemoglobin</i> , g/L | 201.5 (54-454) | 188 (123-454) | 208 (54-383) | 0.107 |
| CRP, mg/L | 136 (63-181) ↓ | 138 (87-181) | 133 (63-172) ↓ | 0.736 |
| PV/PT (INR) | 2.5 (0.3-314.7) | 3.06 (0.6-314.7) | 2.4 (0.3-310.0) | 0.051 |
| APTV/aPTT (s) | 1.04 (0.88-4.79) | 1.13 (0.91-3.89) | 1.01 (0.88-4.79) | 0.159 |
| | 23.7 (16.7-49.2) | 26.1 (18.9-47.6) | 22.7 (16.7-49.1) | |

*EVD= od eng. External ventricular drainage, *DKK= dekompresivna kraniotomija/decompressive craniotomy

Tablica 2. Razlike u vitalnim znakovima bolesnika s obzirom na uzimanje terapije, Mann-Whitneyev U test (N=136)

Table 2 Differences in patients vital signs based on therapy, Mann-Whitney U test (N=136)

| Vitalni/ <i>vital</i> znakovi/ <i>signs</i> | TH. AK. | M | SD | MR | MW U | p |
|--|----------------|--------|--------|-------|--------------------------------------|-------------|
| Sistolički tlak/<i>sistolic</i> <i>pressure</i> (mmhg) | DA/ <i>YES</i> | 172.79 | 30.565 | 66.91 | 2017.000 (Z=-.341) | .733 |
| | NE/ <i>NO</i> | 174.73 | 43.153 | 69.34 | | |
| Dijastolički tlak/<i>diastolic</i> <i>pressure</i> (mmhg) | DA/ <i>YES</i> | 94.34 | 21.292 | 67.71 | 2054.500 (Z=-.170) | .865 |
| | NE/ <i>NO</i> | 95.40 | 24.574 | 68.92 | | |
| Saturacija/<i>saturation</i> (spo2) | DA/ <i>YES</i> | 95.66 | 7.100 | 67.63 | 1751.000 (Z=-1.559) | .119 |
| | NE/ <i>NO</i> | 96.28 | 3.030 | 68.96 | | |
| Puls (/min.) | DA/ <i>YES</i> | 89.23 | 24.296 | 75.74 | 2050.500 (Z=-.190) | .849 |
| | NE/ <i>NO</i> | 81.98 | 21.601 | 64.67 | | |

Legenda: M – aritmetička sredina/prosječna vrijednost; SD – standardna devijacija; Mean Rank – prosječni rangovi; MW U – Mann-Whitney U test; p – statistička značajnost; * - p<.05; ** - p<.01; *** - p<.001; th.ak. = korištenje antikoagulantnih lijekova/ use of anticoagulant drugs

Legend: M-average value; SD-standard deviation; MR (Mean Rank)-average range, MW U- Mann-Whitney U test; p-statistical significance; TH.AK.=anticoagulant therapy

Tablica 3. Razlike u korištenju i smrtnosti antikoagulantnih lijekova, (n=47)

Table 3 Differences in anticoagulant therapy choice and mortality rate, (n=47)

| Antikoagulantni lijek/ <i>Anticoagulant drug</i> | Broj/ <i>Number</i> | % | Smrtnost AK+/ <i>Mortality rate AK+</i> | p-value |
|---|------------------------|--------------|--|---------------|
| Uk./<i>Total</i> | 47 | 100 % | 23 (48,9%) | p≥0.05 |
| Varfarin | 20 | 42.6 | 12 (52.2) | 0.192 |
| NOAK/NOAC* | 10 | 21.3 | 5 (21.7) | 0.192 |
| ASK/ASA* | 17 | 36.2 | 6 (26.1) | 0.050* |

*NOAK/NOAC=novi oralni antikoagulansi/ new oral anticoagulant, *ASK/ASA=acetilsalicilna kiselina/acetylsalicylate acid

Tip krvarenja

Kod 136 bolesnika najčešći tip IKK bilo je intracerebralno krvarenje (ICH) (45,6%), a 25%

bolesnika razvilo je ICH s prodorom u ventrikularni sustav (ICH/IVH) (Slika 2). Aneurizmatičko subarahnoidalno krvarenje (aSAH) češće se javljalo kod nekoaguliranih bolesnika. Subduralni hematoma (SDH) imao je najveću incidenciju kod AK+

bolesnika kod kojih je pronađena statistički značajna povezanost ($p=0.029$). Jedan slučaj izoliranog intraventrikularnog krvarenja (IVH) također je zabilježen u našoj analizi.



Slika 2. intracerebralni hematom s prodorom u ventrikularni sustav (ICH/IVH)

Figure 2 Intracerebral hematoma with expansion in ventricles

Stanje svijesti

Rezultati Glasgow Coma Score-a (GCS), mjereni pri prijmu, ukazuju na umjereni poremećaj svijesti (mean=10.60;SD=3.77), a također i po otpustu (mean=9.9;SD=5.13). Razlike GCS-a u skupinama nisu pronađene. (Tablica 4.)

Simptomi

Najučestaliji simptom kod prijma bio je motoričko oštećenje, potom komatozno stanje, glavobolja,

Tablica 4. Razlike u ukupnom rezultatu na Glasgow koma skali (GCS) prilikom prijma i otpusta bolesnika s obzirom na uzimanje terapije, Mann-Whitneyev U test (N=136)

Table . Differences of total Glasgow coma scale (GCS) score at admission and discharge based on therapy, Mann-Whitney U test (N=136)

| Ukupni/Total rezultat/Score gcs | Raspon/Range | TH. AK. | M | SD | MR | MW U | p |
|---------------------------------|--------------|---------|-------|-------|-------|------------------------------|-------------|
| Prijam/Admission | 3-15 | AK+ | 10.79 | 4.293 | 70.85 | 1981.000 (Z=-.511) | .609 |
| | | AK- | 10.51 | 4.442 | 67.26 | | |
| Otpust/Discharge | 3-15 | AK+ | 9.51 | 5.132 | 67.84 | 2060.500 (Z=-.146) | .884 |
| | | AK- | 10.11 | 5.147 | 68.85 | | |

povraćanje, sinkopa i vrtoglavica. Analiza simptoma nije pokazala statistički značajnu povezanost s uzimanjem AK lijekova, te oni nisu značajno odstupali među grupama.

Laboratorijski nalazi

Kod ukupnog broja bolesnika uočen je blagi porast leukocita, više kod AK+ bolesnika, te blago snižene vrijednosti hemoglobina.

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) i ostali laboratorijski parametri bili su u referentnim vrijednostima.

Smještaj bolesnika i liječenje

Obzirom na smještaj, bolesnici s IKK češće su bili hospitalizirani na odjelu nego u JIL-u. U JIL su se smještali uglavnom stariji bolesnici, češće žene, koji su zahtijevali strojnu ventilaciju i kirurško liječenje.

21.3% bolesnika podvrgnuto je kirurškom zahvatu, najčešće radi postavljanja EVD-a.

Najčešći tip liječenja AK+ bolesnika, neovisno o smještaju, bilo je konzervativno liječenje, dok se kod istih bolesnika u JIL-u češće indiciralo kirurško liječenje. AK- bolesnici na odjelu su liječeni konzervativno, a u JIL-u su se najčešće liječili postavljanjem EVD-a. (Tablica 5.)

Vrijeme hospitalizacije

Broj dana provedenih na bolničkom liječenju kretao se u rasponu od 1 do 65, a prosječno su bolesnici bili hospitalizirani 13.72 dana (SD=10.460). Tijekom boravka u bolnici preminulo je 56 bolesnika (41,1%), a 80-ero njih (58,8%) otpušteno je iz bolnice ili premješteno u drugu ustanovu na daljnje liječenje. Razlike u ishodu u obje skupine opisane su u Tablici 6.

Legenda: M – aritmetička sredina/prosječna vrijednost; SD – standardna devijacija; Mean Rank (MR) – prosječni rangovi; MW U – Mann-Whitney U test; p – statistička značajnost * - $p < .05$; ** - $p < .01$; *** - $p < .001$; TH. AK. = korištenje antikoagulantnih lijekova

Legend: M-average value; SD-standard deviation; MR (Mean Rank)-average range, MW U- Mann-Whitney U test; p-statistical significance * - $p < .05$; ** - $p < .01$; *** - $p < .001$; TH.AK.=anticoagulant therapy

Tablica 5. Deskriptivne razlike u skupinama prema smještaju (n=136)

Table 5 Descriptive analysis based on treatment department

| | Cerebrovaskularni odjel/ Cerebrovascular unit | | Jedinica intenzivnog liječenja/ Intensive care unit | |
|--|--|--|--|--|
| | N=96 | | N=40 | |
| Dob/Age (godine/years) | 63.5 (mean=63.5, SD=14.10) | | 74.5 (mean=72.86, SD=13.01) | |
| | AK + Median (raspon/range) | AK – Median (raspon/range) | AK + Median (raspon/range) | AK – Median (raspon/range) |
| Spol/Sex | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Muškarci/Men | 13 (38.2) | 31 (50.0) | 9 (69.2) | 12 (44.4) |
| Žene/Women | 21 (61.7) | 31 (50.0) | 4 (30.8) | 15 (55.5) |
| Liječenje/Treatment | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Konzervativno/ <i>Conservative</i> | 33 (97.0) | 57 (91.9) | 8 (61.5) | 9 (33.3) |
| EVD* | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (38.5) | 12 (44.4) |
| DKK* | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 6 (22.2) |
| Coiling | 1 (2.9) | 4 (6.5) | 1 (7.7) | 5 (18.5) |
| Smrtnost/Mortality | 25 (26.0) | | 31 (77.5) | |

Rasprava

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su u retrogradnom trogodišnjem praćenju bolesnika sa spontanim intrakranijalnim krvarenjima hospitalizirani odrasli bolesnici i jedno dijete. Jedna trećina bolesnika prethodno je uzimala antikoagulantne i antitrombocitne lijekove. Češće su hospitalizirane žene, a odnos između broja muškaraca i žena u skupinama nije se značajno razlikovao. Prosječna dob iznosi 70 godina, a AK- bolesnici bili su mlađi u odnosu na AK+. Jedna polovina uzorka imala je barem jedan komorbiditet, a tri četvrtine njih (77,2%) imalo je hipertenziju. Obje skupine bolesnika razvile su umjeren poremećaj svijesti. Intracerebralno krvarenje bilo je najčešći tip IKK. Samo jedna petina bolesnika podvrgnuta je kirurškom tretmanu. Čimbenici koji su bili povezani s uzimanjem antikoagulantne/antitrombocitne terapije su arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, aneurizmatički SAH i subduralni hematoma. Prosječan broj dana hospitalizacije iznosio je 13.72 dana. Smrtnost tijekom hospitalizacije iznosila je 41.4%.

Većinska prevlast žena u našem istraživanju je suprotna s drugim analizama koje navode veći broj muškaraca oboljelih od ICH-a. Razlog povećane

incidencije ICH-a kod muškaraca i dalje ostaje nerazjašnjen. Međutim, Kai Yu i sur. u svojoj analizi nude objašnjenje koje se tiče životnih navika koje kod muškaraca uključuju povećanu konzumaciju cigareta, alkoholnih pića i pretilost.⁷ Mi ovakve nalaze objašnjavamo starosnom dobi koja je u našoj analizi veća kod žena (74 g Ž : 66 g. M), i to obzirom na to da je starija dob jedan od čimbenika za nastanak IKK.

Prosječna dob bolesnika iznosi 70 godina, što je u skladu s drugim objavljenim radovima.⁸

Postojeći dokazi upućuju na to da sama oralna antikoagulantna terapija (OAT) nije pokretač krvarenja, već potiče razvoj, povećava količinu i produljuje vrijeme nakon što već dođe do rupture krvne žile. Smatra se da važnu ulogu imaju sitna krvarenja, koja u zdravih osoba vrlo brzo bivaju zaustavljena, dok zbog AK lijekova može doći do klinički značajnih krvarenja. Karakteristično za IKK povezan s OAT je produljeno vrijeme krvarenja koje traje i do 24 sata nakon javljanja simptoma, te traje tijekom liječenja, za razliku od spontanih IKK, gdje krvarenje traje vrlo kratko, pa je potreban poseban oprez u nadzoru kliničkog stanja takvih bolesnika.^{9,10} Hipertenzija je identificirana kao najvažniji čimbenik za nastanak spontanih intrakranijalnih krvarenja.¹¹ Pretpostavlja se da visoki krvni tlak potiče ekspanziju

hematoma, što rezultira povećanjem hidrostatskih sila, dovodeći tako do povećanja ukupnog volumena hematoma, većeg edema i povišenog intrakranijalnog tlaka (IKT).¹² Nekoliko istraživanja utvrdilo je pozitivnu korelaciju s povećanim sistoličkim krvnim tlakom (SKT) i razvojem ekspanzije hematoma (HE).^{4,13} Kod naših bolesnika hipertenzija je bila najučestaliji komorbiditet. U trenutku prijma, prosječan tlak iznosio je 175.11 ± 95.03 mmHg, a razlike u skupinama nisu pronađene. Vrlo slični rezultati opisani su i u drugim istraživanjima.⁷ Ovakvi podaci govore o važnosti hitnog snižavanja tlaka kod bolesnika s IKK, neovisno o AK i AT lijekovima.

Jedan od najčešćih razloga za korištenje antikoagulantnih lijekova kojima se nastoje spriječiti mogući tromboembolijski događaji je atrijska fibrilacija. Naši rezultati pokazuju kako je jedna trećina uzorka prethodno koristila antikoagulantne lijekove, a gotovo 50% ih je imalo atrijsku fibrilaciju. Još u prošlom stoljeću proučavala se povezanost varfarina s intrakranijalnim krvarenjima. Prethodni radovi utvrdili su da je varfarin neovisni čimbenik rizika za HE, te posljedično lošiji ishod i povećanu smrtnost.¹⁴ Međutim, postoji sve više radova koji ukazuju na to kako se ekspanzija HE događa tek nakon prijma u bolnicu,¹⁵ u razdoblju liječenja, odnosno samo pri INR višem od 3.0.¹⁶ Zbog već spomenutog produljenog vremena krvarenja, važan korak u liječenju i boljem ishodu bolesnika s antikoagulantnom terapijom i IKK jest inverzija djelovanja antikoagulatnog lijeka u slučaju vrijednosti INR-a iznad 1.4, kako bi se smanjio rizik od HE.^{10,17}

U ovoj studiji INR je prosječno unutar normalnog raspona kod AK+ bolesnika (1.13), što je u skladu s drugim istraživanjima, iako bi bilo za pretpostaviti da će INR biti iznad referentnih granica. Većina studija ipak je pokazala kako je INR najčešće u referentnim vrijednostima (2.0-3.0), no i takve su se vrijednosti pokazale kao čimbenik rizika za razvoj krvarenja.^{18,19}

ICH je najčešći tip intrakranijalnih krvarenja. Čimbenici rizika su brojni i najčešće međusobno povezani, a uključuju hipertenziju, diabetes melitus, dislipidemiju, pušenje i stariju dob.⁹ Najopasnija nuspojava antikoagulantnih lijekova je intracerebralno krvarenje povezano s AK lijekovima (AK-ICH). Novija istraživanja pokazuju kako korištenje NOAK-a uzrokuje manje volumene hematoma i manju smrtnost kod AK-ICH u odnosu na varfarin,^{20,21} a sve više je istraživanja koja ukazuju na to da primjena antitrombotičkih lijekova na početku ICH-a nije povezana s većim volumenom, širenjem krvarenja ili kliničkim ishodom u 90-dnevnom razdoblju.²² Omjer AK lijekova u postotku kod naših bolesnika je varfarin 42.6%: NOAK 21.3%: ASK

36,2%. S Horsstman i sur. navode da je početno proširenje ICH u komore, ili izolirani IVH, češće kod AK+ bolesnika, a također su utvrdili i jednaku stopu HE kod AK-ICH bolesnika, kao i kod nekoaguliranih bolesnika.²³ U našoj analizi zabilježeno je i jedno izolirano ventrikularno krvarenje (IVH) kod bolesnika koji je prethodno liječen NOAK-om. Istraživanja na većim uzrocima pokazala su da je OAT povezana s većim rizikom razvoja takvog krvarenja, volumenom pri prezentaciji IVH i većom ekspanzijom IVH.²⁴

Opservacijska studija provedena u Rijeci otkrila je kako je incidencija nastanka SDH povećana kod AK+ bolesnika.²⁵ Američka udruga za bolesti srca navodi SDH kao drugi najčešći tip IKK povezan s AK lijekovima.⁹ Mi smo također utvrdili statističku povezanost subduralnog hematoma kod AK+ bolesnika, što se slaže s drugim provedenim meta-analizama koje su pokazale da subduralno krvarenje čini jednu trećinu svih intrakranijalnih krvarenja povezanih s OAT.^{26,27}

Meta-analize i istraživanja pokazala su da niske doze aspirina ne pokazuju značajno veći rizik od razvoja IKK, već sklonost većem riziku. Meta-analize pokazale su da će biti 1-2 IKK više na 1000 bolesnika u odnosu na kontrolnu populaciju.^{24,28} Također, meta-analize pokazuju da korištenje varfarina ima značajno veći rizik za razvoj krvarenja u odnosu na aspirin i NOAK-e.²⁷ GCS i NIHSS skale korištene su za procjenu korelacije kod ekspanzije hematoma, te je utvrđena povezanost između nižih vrijednosti GCS-a i ishoda. Druga deskriptivna analiza utvrdila je kako su lošiji rezultati GCS-a snažan prediktor lošijeg ishoda i smrtnosti kod ICH bolesnika.²³ Obje skupine bolesnika zaprimljene su s umjerenim poremećajem svijesti, bez značajnih razlika u skupinama, što govori kako niži bodovi GCS-a i ishod nisu ovisili o uzimanju AK lijekova.

Najčešći simptomi bili su motorički gubitak funkcije (60,3%), komatozno stanje svijesti (36,8%), glavobolja (25,7%), povraćanje (24,3%), sinkopa (13,2%) i vrtoglavica 10 (7,4%). Simptomi i omjer istih kod naših bolesnika ne odstupaju značajno od simptoma opisanih u literaturi i kliničkoj praksi.

Kod naših bolesnika uočen je blagi pad hemoglobina. Snižene vrijednosti hemoglobina u prijašnjim su studijama bile povezane s povećanim izgledima za HE i lošijim tromjesečnim ishodom.²⁹

U ovoj analizi, 21,3% bolesnika liječeno je kirurški, što je manje nego stopa kirurškog liječenja ICH u Engleskoj (51,08%)³⁰ ili Kini (61,55%).³¹

Prosječno vrijeme hospitalizacije iznosilo je 13.72 dana, što je gotovo jednako kao i u istraživanju provedenom u Chengdu (Kina) (13.0).⁷

U Hrvatskoj je proveden mali broj sličnih

istraživanja. Pretraživanjem literature pronađena su 3 rada u Hrvatskoj koja su proučavala slične parametre, te bi ovo bilo najveće takvo istraživanje provedeno do sada. Dva istraživanja provedena u Rijeci pokazala su slične rezultate s dokazanom povezanosti antikoagulantne terapije i razvoja subduralnog hematoma na uzroku od 49 bolesnika³² i 82 bolesnika.²⁵ Smrtnost kod osoba na antikoagulatnoj terapiji u jednoj studiji bila je slična ovom istraživanju, te je iznosila 45%,³² dok je u drugom iznosila 33%.²⁵ Istraživanje provedeno u Zagrebu na 37 bolesnika pokazalo je slične rezultate i sličnu smrtnost od 42% kod osoba s OAT.³³

Smrtnost je iznosila 41,4%, a ovakav rezultat govori o ozbiljnosti IKK. Ovako velika smrtnost kod naših bolesnika najvjerojatnije je posljedica više povezanih čimbenika kao što su povišeni krvni tlak, lošiji GCS pri prijmu, korištenje AK lijekova i opsežnost krvarenja. Smrtnost za AK- je 37,1%, a za AK+ 48,9%. Smrtnost u drugim velikim studijama varira između 30 i 60%, no ipak studija sa 152 tisuće bolesnika pokazala je da smrtnost bolesnika koji koriste varfarin iznosi 32,6%, dok je kod NOAK-a 26,5%.³⁴ Meta-analiza iz 2018. godine pronašla je veći rizik od fatalnog ishoda kod varfarinske terapije, dok je sama smrtnost bila slična kod varfarina (43%) i NOAK-a (41%).³⁵

Zaključak

U retrogradnoj analizi ispitivanja kliničkih, laboratorijskih i radioloških nalaza bolesnika s IKK koji su prethodno koristili antikoagulantne lijekove i onih koji nisu, utvrđeno je da ne postoje klinički značajne razlike između bolesnika. Također, utvrđeno je kako su bolesnici koji su prethodno koristili antikoagulantne i antitrombotične lijekove imali veću incidenciju subduralnih hematoma i intraventrikularnog krvarenja u odnosu na nekoagulirane bolesnike. Smrtnost kod bolesnika na antikoagulatnoj terapiji iznosila je 48,9%, dok je smrtnost kod nekoaguliranih bolesnika iznosila 37,1%, čime se naglašava važnost prepoznavanja bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji, kako bi se za takve bolesnike omogućila što bolja skrb i ishod.

Ograničenja

Ova analiza ima nekoliko ograničenja. Prvo, ograničeni smo na podatke dostupne u BIS-u, jer baza podataka iz koje smo crpili podatke nije specijalizirana baza podataka s podacima koji bi mogli biti od posebne važnosti za bolesnike s IKK. Prikupljanje podataka iz više različitih izvora

povećava rizik od nesklada u podacima. Drugo, radi se o jednocentričnom istraživanju. Kako bismo imali jače dokaze i pronašli korelaciju, potrebno je više ovakvih istraživanja. Treće, nismo imali dostupne podatke o indeksu tjelesne težine, konzumaciji duhanskih proizvoda, te droga i alkohola koji nam mogu dati perspektivu o etiologiji i čimbenicima rizika za nastanak IKK-a.

Literatura

1. Freeman WD, Aguilar MI. Intracranial hemorrhage: diagnosis and management. *Neurol Clin* 2012;30:211-40.
2. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology* 2005;65:518-22.
3. Miyahara M, Noda R, Yamaguchi S et al. New Prediction Score for Hematoma Expansion and Neurological Deterioration after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018 ;27: 2543-2550.
4. Li Z, You M, Long C et al. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front Neurol* 2020;11:702.
5. Maura G, Blotière PO, Bouillon K et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 2015 ;132:1252-60.
6. González-Pérez A, Gaist D, Wallander MA, McFeat G, García-Rodríguez LA. Mortality after hemorrhagic stroke: data from general practice (The Health Improvement Network). *Neurology* 2013 ;81:559-65.
7. Yu K, Zhu S, He M et al. Epidemiological characteristics of 561 cases of intracerebral hemorrhage in Chengdu, China. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24952.
8. Al-Khaled M, Awwad S, Brüning T. Nontraumatic spontaneous intracerebral hemorrhage: Baseline characteristics and early outcomes. *Brain Behav* 2020 ;10:e01512.
9. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471-7.
10. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2012 ;259:212-24.
11. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 2017;19:3-10.
12. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:21-4.

13. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004 ;35:1364-7.
14. Adachi T, Hoshino H, Takagi M, Fujioka S; Saiseikai Stroke Research Group. Volume and Characteristics of Intracerebral Hemorrhage with Direct Oral Anticoagulants in Comparison with Warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra* 2017;7:62-71.
15. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004 ;63:1059-1064.
16. Flaherty ML, Kissela B, Woo D et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:116-21.
17. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2016;44:2251-2257.
18. Gulati D, Dua D, Torbey MT. Hemostasis in Intracranial Hemorrhage. *Front Neurol* 2017;8:80.
19. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The Effect of Warfarin and Intensity of Anticoagulation on Outcome of Intracerebral Hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:880–884.
20. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M et al. Characteristics of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants: Comparison with Warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:1338-1342.
21. Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH et al. Clinical Outcomes and Neuroimaging Profiles in Nondisabled Patients With Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2018;49:2309-2316.
22. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE; CHANT Investigators. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology* 2009 ;72:1397-402.
23. Horstmann S, Rizos T, Lauseker M et al. Intracerebral hemorrhage during anticoagulation with vitamin K antagonists: a consecutive observational study. *J Neurol* 2013 ;260:2046-51.
24. Biffi A, Battey TW, Ayres AM et al. Warfarin-related intraventricular hemorrhage: imaging and outcome. *Neurology* 2011;77:1840-6.
25. Ledić D, Girotto D, Pal S, Kolbah B. Risk Factors for Subdural Bleeding in Elderly Population. *Coll Antropol* 2014; 38:1195-1198.
26. Hart RG, Pearce LA, Gorelick PB, Connolly BJ, Catanese L. Aspirin Use and Risk of Subdural Hematoma: Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021 ;30:105911.
27. Connolly BJ, Pearce LA, Hart RG. Vitamin K antagonists and risk of subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2014;45:1672-8.
28. Huang WY, Singer DE, Wu YL et al. Association of Intracranial Hemorrhage Risk With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use vs Aspirin Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2018;75:1511-1518.
29. Roh DJ, Albers DJ, Magid-Bernstein J, Doyle K, Hod E, Eisenberger A et al. Low hemoglobin and hematoma expansion after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2019 ;93:e372-e380.
30. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013 ;382:397-408.
31. Sandeep YS, Guru MR, Jena RK, Kiran Kumar VAR, Agrawal A. Clinical study to assess the outcome in surgically managed patients of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2017 ;7:218-223.
32. Novak P, "Subduralna krvarenja kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji liječenih u KBC-u Rijeka", Diplomski rad , Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, 2015. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:299922>
33. Đurić K, Paladino J, Barl P, Samardžić J, Miličić D, Intracranial bleeding in patients on anticoagulant therapy – a retrospective cohort study // *Cardiologia Croatica, Zagreb, Croatia, 2014* (poster, domestic review, abstract, scientific) Intrakranijalno krvarenje u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji – retrospektivna kohortna studija - CROSBİ (irb.hr)
34. Inohara T, Xian Y, Liang L et al. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA* 2018;319:463-473.
35. Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M et al. Fatal oral anticoagulant-related intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2018;25:1299-1302.