

SERGANČIŲ ŪMINIU IŠEMINIŲ GALVOS SMEGENŲ INSULTŲ PACIENTŲ HEMORAGINIŲ TRANSFORMACIJŲ IR KLINIKINIŲ CHARAKTERISTIKŲ SĄSAJOS

Henrikas Kazlauskas^{1,2,3}, Elena Bovina³, Geriuldas Žiliukas^{2,3}

¹Klaipėdos universitetinė ligoninė, ²Klaipėdos universitetas, ³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas

Raktažodžiai: ūminis išeminis galvos smegenų insultas, hemoraginė transformacija.

Santrauka

Hemoraginė transformacija (HT) nereta ūminio išeminio galvos smegenų insulto (GSI) komplikacija, kurios įtaka gydymo rezultatams nėra iki galo nustatyta. Darbo tikslas buvo įvertinti hemoraginių transformacijų ir klinikinių charakteristikų sąsajas pacientams, sergantiems ūminiu išeminiu galvos smegenų insultu. Retrogradiškai analizuoti 28 pacientų (iš jų 13 po intraveninės trombolizės), gydytų 2009-2013 m. laikotarpiu Klaipėdos universitetinės ligoninės insultų skyriuje, medicininės dokumentacijos duomenys. Kontrolinė grupė sudaryta iš atsitiktinai atrinktų 15 pacientų, tuo pačiu laikotarpiu gydytų insultų skyriuje, kuriems nebuvo diagnozuota HT. Statistinei duomenų analizei naudotas „SPSS 17.0“ programinis paketas. Atlikus preliminarius skaičiavimus, galimiems ligos eigos veiksniams vertinti taikyta dvinarė logistinė regresija Enter metodu. Visi testai statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$. Padarytos išvados, kad pacientų, sergančių ūminiu išeminiu GSI, hemoraginė transformacija reikšmingai susijusi su lėtiniu prieširdžių virpėjimu, o antiagregacinis gydymas pradėtas pirmomis gydymo dienomis po ūminio išeminio GSI neturi įtakos HT atsirasti.

Įvadas

HT yra vienas iš potencialiai rimtų ankstyvo ūmaus išeminio GSI įvykių [1], kurio poveikis gydymo rezultatams kol kas dar nėra galutinai nustatytas. Šis pokytis įvyksta, kai išeminio GSI sritis prisipildo kraujo elementų, daugiausia raudonojo [2]. Moksliniai tyrimai rodo, kad visumoje HT dažnis svyruoja nuo 3 iki 40 proc. (nuo 0,6 iki 3 proc.

simptominės hemoragijos, nuo 1 iki 2 proc. parenchiminės hematomos) [3]. HT ar parenchiminė hematoma dažniausiai atsiranda įvykus plačiam kardiogeninės kilmės smegenų infarktui, esant aukštam arteriniam kraujospūdžiui arba gydant pacientus intravenine trombolize [4]. HT patogenezė nėra tiksliai nustatyta, nors siūloma keletas aiškinimų. Viename iš jų teigiama, kad embolo fragmentacija ir migracija distaline kryptimi, kartu su išeminės srities reperfuzija, sukelia HT arti kraujagyslės okliuzijos pradžios. Alternatyvaus požiūrio autoriai įrodinėja, kad HT įvyksta išeminėje srityje, labiausiai nutolusioje nuo arterijos okliuzijos vietos, dėl reperfuzijos į šią sritį, iš nepakenktų kolateralinių leptomeninginių arterijų [2]. Klinikinėje praktikoje nereti atvejai, kai HT atsiranda jau ankstyvoje išeminio GSI stadijoje ir jos priežastis lieka neaiški. Mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad kai kurios asimptominės HT formos gali sąlygoti negatyvius gydymo rezultatus, lyginant su tais tiriamaisiais, kuriems nenustatyta HT. [2]. Priešinsultinis gydymas antiagregantais ir antikoaguliantais gali padidinti išeminio GSI kraujavimo riziką gydymui taikant intraveninę trombolizę ir trombektomiją [5]. Be to, antiagregantai neturi būti skiriami pirmomis 24 val. po gydymo intravenine trombolize. Kol kas nėra tyrimų duomenų apie pacientų, sergančių ūminiu išeminiu GSI, kuriems diagnozuotas lėtinis prieširdžių virpėjimas ir kurie iki insulto pradžios vartojo naujos kartos antikoaguliantus, saugų gydymą intraveniniu audinių plazminogeno aktyvatoriumi (alteplaze) [6]. Senam požiūriui, kad HT atsiranda kaip asimptominis nekrozinis pokytis po cerebrinio embolizmo, prieštarauja stebėjimai, susiję su gydymu intravenine trombolize, ro-dantys, kad HT gali turėti negatyvų poveikį gydymo rezultatams [2]. Be to, atlikti tyrimai nustatė daug klinikinių, radiologinių ir biocheminių žymenų, kurie gali būti potencialiais HT prediktoriais [1]. Šių prediktorių ankstyvas nustatymas gali padėti pasirinkti teisingą gydymo taktiką gydant ūmų išeminį GSI.

Darbo tikslas - įvertinti HT ir klinikinių charakteristikų sąsajas pacientams, sergantiems ūminiu išeminiu galvos smegenų insultu.

Kontingentas ir tyrimo metodika

Tiriamąją grupę sudarė 28 pacientai, 2009 – 2013 m.

laikotarpiu gydyti dėl ūminio išeminio galvos smegenų insulto (GSI) Klaipėdos universitetinės ligoninės insultų skyriuje, kuriems diagnozuota HT, retrogradiniai duomenys. Iš jų 13 buvo taikyta intraveninė trombolizė. Remiantis galvos smegenų kompiuterinės tomografijos duomenimis, smulkios ir susiliejančios petechijos buvo vertinamos kaip

1 lentelė. Tiriamasis kontingentas ir analizuojamos klinikinės charakteristikos

GS – galimybių (šansų) santykis; 95%PI –GS pasikliautinas intervalas

Klinikinės pacientų charakteristikos	Bendra	Tiriamoji	Kontrolinė	p	GS	GS 95%PI
	n=43	n=28	n=15			
Amžius	72,2±11,8	73,1±10,4	70,4±14,3	0,731		
Lytis:						
Vyrų	21(48,8%)	14(50,0%)	7(46,7%)	0,835	0,88	0,25-3,07
Moterys	22(51,2%)	14(50,0%)	8(53,3%)			
Sistolinis AKS	158,8±25,0	161,5±24,5	153,8±26,0	0,404		
Diastolinis AKS	92,2±15,5	92,9±16,6	91,0±13,7	0,755		
Intraveninė trombolizė:						
Neatlikta	30(69,8%)	15(53,6%)	15(100%)	0,001	-	-
Atlikta	13(30,2%)	13(46,4%)	-			
Hemoraginė transformacija atlikus į/v trombolizę-simptomine:						
Diagnozuota	33(76,7%)	18(64,3%)	15(100%)	0,008	-	-
Nediagnozuota	10(23,3%)	10(35,7%)	-			
Hemoraginė transformacija atlikus į/v trombolizę-asimptomine:						
Nediagnozuota	40(93,0%)	25(89,3%)	15(100%)	0,189	-	-
Diagnozuota	3(7,0%)	3(10,7%)	-			
Lėtinis prieširdžių virpėjimas:						
Nėra	23(53,5%)	11(39,3%)	12(80,0%)	0,011	6,18	1,41-29,02
Yra	20(46,5%)	17(60,7%)	3(20,0%)			
CD II tipo:						
Nėra	40(93,0%)	25(89,3%)	15(100%)	0,265	-	-
Yra	3(7,0%)	3(10,7%)	-			
Aspirinas:						
Ne	27(62,8%)	22(78,6%)	5(33,3%)	0,003	0,14	0,03-0,55
Taip	16(37,2%)	6(21,4%)	10(66,7%)			
Klopidogrelis:						
Ne	34(79,1%)	26(82,1%)	11(73,3%)	0,499	0,60	0,13-2,68
Taip	9(20,9%)	5(17,9%)	4(26,7%)			
Mažo molekulinio svorio heparinai:						
Ne	38(88,4%)	23(82,1%)	15(100%)	0,102	-	-
Taip	5(11,6%)	5(17,9%)	-			
Orfarinas:						
Ne	40(93,0%)	28(100%)	12(80,0%)	0,037	-	-
Taip	3(7,0%)	-	3(20,0%)			
Nesteroidiniai analgetikai:						
Ne	41(95,3%)	27(96,4%)	14(93,3%)	0,653	0,52	0,03-8,93
Taip	2(4,7%)	1(3,6%)	1(6,7%)			

hemoraginis infarktas, o intracerebrinė hemoragija - sukelianti masės efektą ir apimanti mažiau ar daugiau 30 proc. infarkto srities [1,2]. Asimptominių HT ir intracerebrinių hemoragijų kategorijoms buvo priskirti tie pacientai, kuriems neurologo vertinimu šie pokyčiai nesukėlė neurologinės būklės pablogėjimo, o simptominių - kuriems hemoragijos pablogino neurologinę būklę [3]. Kontrolinė grupė sudaryta iš atsitiktinai atrinktų 15 pacientų, tuo pačiu laikotarpiu gydytų dėl ūmaus išeminio GSI insultų skyriuje, kuriems nebuvo diagnozuota HT.

Statistinei duomenų analizei naudotas „SPSS 17.0“ programinis paketas. Požymio vidurkių skirtumams tarp dviejų grupių įvertinti dėl mažų imčių ir nesant normalaus pasiskirstymo atlikta lyginamoji analizė, taikant nparametrinės statistikos metodą - Mann-Whitney U testą. Kokybinių požymių priklausomumo ir homogeniškumo vertinimui naudotas χ^2 (chi kvadrato) kriterijus. Pavienių rizikos veiksnių įtakai ligos eigai vertinti buvo skaičiuojamas galimybių (šansų) santykis (GS). Atlikus preliminarius skaičiavimus, galimiems ligos eigos veiksniams vertinti taikyta dvinarė logistinė regresija Enter metodu. Visi testai statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai ir jų aptarimas

Pirmoje lentelėje pateikti duomenys parodo, kad reikšmingi skirtumai nustatyti tarp požymių intraveninė trombolizė, simptominė hemoraginė transformacija atlikus i/v trombolizę, lėtinis prieširdžių virpėjimas, aspirino ir orfarino vartojimas. Tačiau tokios klinikinės charakteristikos, kaip intraveninė trombolizė ir simptominė hemoraginė transformacija yra tik grupėje ligonių, kuriems nustatytos HT, o orfarinas šios grupės pacientams (100 proc.) nebuvo skirtas. Todėl šie požymiai į logistinę regresiją nerekomenduotina traukti. Taip pat ir šansų santykiai jiems neskaiciuojami. Į regresinį modelį trauktini tik požymiai lėtinis prieširdžių virpėjimas ir aspirino vartojimas. Sudarytas

dvinarės logistinės regresijos modelis bendroje tiriamųjų grupėje yra tinkamas prognozuojant ligos eigą ($\chi^2=16,543$; $p < 0,001$; Hosmerio-Lemešou $\chi^2=1,191$; $p=0,551 > 0,05$; Nagelkerkės $R^2=0,440$). Sudaryto modelio bendra teisinga prognozė buvo 76,7 proc. (jautrumas 92,9 proc., specifiskumas 46,7 proc.).

Iš sudaryto regresinio modelio bendroje tiriamųjų grupėje (2 lentelė) matome, kad ir lėtinis prieširdžių virpėjimas, ir aspirino vartojimas yra statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$). Regresoriaus lėtinis prieširdžių virpėjimas koeficientas (B) yra teigiamas – tai reiškia, kad esant lėtiniam prieširdžių virpėjimui yra didesnė tikimybė atsirasti HT. Regresoriaus aspirino vartojimas koeficientas yra neigiamas – tai reiškia, kad aspirino vartojimas mažina tikimybę atsirasti HT po i/v trombolizės. Norėdami skaitiškai įvertinti regresorių įtaką HT po i/v atsirasti, ištiriame galimybių santykius. Didžiausias galimybių santykis 10,01 yra priekintamojo lėtinis prieširdžių virpėjimas. Taigi, lėtinio prieširdžio virpėjimas didina 10 kartų HT po i/v trombolizės atsiradimo tikimybių santykį. Tyrimai rodo, kad lyginant su kitais išeminio GSI tipais, kardioemboliniai infarktai labai dažnai sąlygojami lėtinio prieširdžių virpėjimo, yra labiausiai susiję su HT. Pacientų, mirusių nuo galvos smegenų embolinio smegenų infarkto, autopsijos duomenys rodo, kad nuo 50 iki 70 proc. atvejų nustatoma taškinės kraujosruvos [7]. Esant šio tipo infarktui, apie 5 proc. atvejų stebima hemoraginio infarkto požymiai jau ankstyvoje galvos smegenų KT, o 10 proc. hemoraginis infarktas transformuojasi į hemoragiją [2]. Mūsų tyrimas patvirtina kitų autorių tyrimų duomenis, kad intraveninės trombolizės naudojant alteplazę požiūriu, prieširdžių virpėjimas yra reikšmingas intracerebrinės hemoragijos rizikos veiksnys [2]. Be to, mes nustatėme, kad iš 10 tiriamosios ir mirusių pirmosiomis paromis po intraveninės trombolizės dėl simptominės hemoragijos grupės pacientų, net pusei diagnozuotas lėtinis prieširdžių virpėjimas. Tuo tarpu aspirino vartojimo galimybių santykis yra labai mažas – mažesnis už 1, todėl aspirino vartojimo įtaka atsirasti HT po i/v trombolizės yra labai nežymi.

Nuomonės, ar prieš intraveninę trombolizę pastovus antiagregantų, daugiausia (aspirino), vartojimas padidina HT riziką, yra prieštaringi. Vieni autoriai teigia, kad antiagregantų vartojimas nesusijęs su simptomine intracerebrine kraujosruva, kiti - kad šią riziką minėti vaistai padidina dvigubai [2,5,6]. Nepaisant šių prieštaravimų, vyrauja nuomonė,

2 lentelė. Statistiškai reikšmingos analizuojamų pacientų grupių charakteristikos

Bendra grupė				
Klinikinės pacientų charakteristikos	B	p	GS	GS 95% PI
Lėtinis prieširdžių virpėjimas	2,304	0,014	10,01	1,61-62,40
Aspirinas	-2,441	0,006	0,09	0,02-0,50
Konstanta	0,771	0,159	2,16	
Grupė be intraveninės trombolizės				
Klinikinės pacientų charakteristikos	B	p	GS	GS 95% PI
Lėtinis prieširdžių virpėjimas	2,532	0,032	12,58	1,25-126,61
Aspirinas	-2,758	0,018	0,06	0,01-0,62
Konstanta	0,176	0,774	1,19	

kad prieš intraveninę trombolizę naudojusią antiagregantų pacientų gydymo rezultatai geresni, lyginant su nenaudojusiais. Be to, gydymas antiagregantais prieš intraveninę trombolizę gali pagreitinti trombuotos arterijos rekanalizaciją, nežiūrint potencialiai padidėjusios HT rizikos [2]. Mudd P. D. su bendraautorais (2010) nustatė, kad aspirinas reikšmingai nepadidina HT pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimo pogrupėse [8]. Šiame tyrime mes neturėjome anamnezinių duomenų apie mūsų tiriamojo kontingento antiagregantų vartojimą prieš pradėdant ūminio išeminio GSI gydymą. Mūsų pacientai aspirinu buvo gydomi tik nuo pirmos arba antros (intraveninės trombolizės grupė) stacionare gydymo paros. 2 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad aspirino vartojimas nepadidino HT rizikos analizuojamose grupėse. Sisteminiėje apžvalgoje, kurią sudarė dvidešimt tyrimų, analizavusių galimus simptominių hemoragijų

rizikos veiksnius po intraveninės trombolizės, nustatyta, kad hipodensiniai pokyčiai galvos smegenų KT, cukraligė anamnezėje (šeši tyrimai), insulto simptomų sunkumas (trys tyrimai), pailgėjęs laiko tarpas iki gydymo pradžios, vyresnis amžius, aukštas arterinis kraujospūdis, mažas trombocitų skaičius, stazinis širdies nepakankamumas ir mažas plazminogeno aktyviausio kiekio kraujo serume buvo nepriklausomi HT rizikos veiksniai [9]. Mūsų tyrime nerasta reikšmingų sąsajų tarp tiriamųjų HT ir lyties, amžiaus, arterinio kraujo spaudimo, „per os“ naudojamų antikoagulantų, mažo molekulinio svorio antikoagulantų ir nesteroidinių priešuždegiminių medikamentų, kurie buvo skirti analizuotų pacientų lydinčių susirgimų palaikomajam gydymui.

Sudarytas dvinarės logistinės regresijos modelis tiriamųjų grupėje be intraveninės trombolizės yra tinkamas prognozuojant ligos eigą ($\chi^2=13,530$; $p=0,001$; Hosmerio-Lemešou $\chi^2=1,064$; $p=0,588>0,05$; Nagelkerkės $R^2=0,484$). Sudaryto modelio bendra teisinga prognozė buvo 73,3 proc. (jautrumas 80,0 proc., specifiskumas 66,7 proc.) (3 lent.).

Tyrimo rezultatai parodė, kad ir netaikant intraveninės trombolizės pacientų grupės (3 lentelė) reikšmingai skyrėsi pagal lėtinio prieširdžių virpėjimo ir aspirino vartojimo charakteristikas.

Analizuojant regresinį modelį pacientų grupėje, kuriems nebuvo taikyta intraveninė trombolizė, išlieka visi dėsniumai kaip ir regresiniame modelyje, sudarytame bendroje tiriamųjų grupėje. Literatūroje nurodomi ir daugiau ar mažiau jautrių būdų, leidžiančių spėti apie galimą HT pavojų įvykus ūminiam išeminiam GSI. Be mūsų jau aptartų HT rizikos veiksnių tam tikslui gali būti naudojama galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija, kai kurių kraujo serumo biomarkeriai: metaloproteinazių matriksa, plazmos ląstelių fibro-

3 lentelė. Tiriamosios ir kontrolinės pacientų, kuriems nebuvo atlikta į/v. trombolizė, grupių charakteristikų palyginimas

GS – galimybių (šansų) santykis; 95%PI – GS pasikliautinas intervalas

Klinikinės pacientų charakteristikos	Tiriamoji gr.	Kontrolinė gr.	p	GS	GS 95% PI
	n=15	n=15			
Amžius	76,8±8,08	70,4±14,3	0,220		
Lytis:					
Vyras	5(33,3%)	7(46,7%)	0,710	1,75	0,40-7,66
Moterys	10(66,7%)	8(53,3%)			
Sistolinis AKS	160,5±23,3	153,8±26,0	0,478		
Diastolinis AKS	91,0±18,6	91,0±13,7	0,899		
Lėtinis prieširdžių virpėjimas:					
Nėra	6(40,0%)	12(80,0%)	0,025	6,00	1,17-30,73
Yra	9(60,0%)	3(20,0%)			
CD II tipo:					
Nėra	15(100%)	15(100%)			
Aspirinas:					
Ne	12(80,0%)	5(33,3%)	0,010	0,13	0,02-0,66
Taip	3(20,0%)	10(66,7%)			
Klopidogrelis:					
Ne	12(80,0%)	11(73,3%)	0,666	0,69	0,13-3,79
Taip	3(20,0%)	4(26,7%)			
Mažo molekulinio svorio heparinai:					
Ne	12(80,0%)	15(100,0%)	0,112	-	-
Taip	3(20,0%)	-			
Orfarinas:					
Ne	15(100,0%)	12(80,0%)	0,112	-	-
Taip	-	3(20,0%)			
Nesteroidiniai analgetikai:					
Ne	15(100,0%)	14(93,3%)	0,500	-	-
Taip	-	1(6,7%)			

nektinas ir kiti biomarkeriai, susiję su hematoencefalinio barjero vientisumu [2].

Šis tyrimas turi tam tikrus ribotumus. Visų pirma, remiantis medicinine dokumentacija, mes turėjome nepakankamai anamnezinių duomenų apie vaistus, kuriuos naudojo pacientai prieš insulto pradžią ir todėl negalėjome įvertinti jų galimos įtakos HT atsirasti. Mes neturėjome tikslių duomenų apie GSI klinikinį sunkumą, todėl negalėjome įvertinti jo sąsajų su mūsų tiriamųjų analizuotomis demografinėmis bei klinikinėmis charakteristikomis. Be to, mažas analizuotų pacientų skaičius neleido pateikti išsamesnių apibendrinimų.

Išvados

1. Pacientų, sergančių ūminiu išeminiu GSI, hemoraginė transformacija reikšmingai susijusi su lėtiniu prieširdžių virpėjimu.

2. Antiagregacinis gydymas, pradėtas pirmomis gydymo dienomis po ūminio išeminio GSI, pradžioje neturi įtakos hemoraginei transformacijai atsirasti.

Literatūra

1. Thanvi BR, Treadwell S, Robinson T. Haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors. *Postgrad Med J* 2008;84:361-367.
2. Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E. et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013 Jul;12(7):689-705.
3. Benbassat J, Baumal R and Herishanu Y. Treatment of acute ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds: a decision analysis. *Q J Med* 2011;104:73-82.
4. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F. et al. Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke*, 2008; 39:2249-2256.
5. Dorado L, Millan M, Perez DE La Ossa N. et al. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of intracranial haemorrhage in acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *European Journal of Neurology*. 2010;17(2):301-306.
6. Diener HC, Foerch C, Riess H. et al. Treatment of acute stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *The Lancet Neurology*. 2013;12(7):677-688.
7. Dzialowski I, Pexman J.H.W, Barber PA. et al. Asymptomatic Hemorrhage After Thrombolysis May Not Be Benign. *Stroke*. 2007;38:75:79.
8. Mudd PD, James MA. Anticoagulation for atrial fibrillation: should warfarin be temporarily stopped or continued after cardioembolic stroke? *Age and Ageing*. 2010;39:670-673.
9. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24(1):1-10.

RELATIONSHIP BETWEEN HEMORRHAGIC TRANSFORMATION AND CLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

H. Kazlauskas, E. Bovina, G. Žiliukas

Key words: acute ischemic stroke, hemorrhagic transformation.
Summary

Hemorrhagic transformation (HT) is a common complication of acute ischemic stroke; its influence on the results of the treatment has however not been fully established. The aim of the study was to evaluate the relationship between hemorrhagic transformation and clinical characteristics in patients with acute ischemic stroke. Retrograde analysis of data from medical records of 28 patients (including 13 patients with stroke after intravenous thrombolysis), treated in the stroke unit of the Klaipėda university hospital in the period of 2009-2013, was applied. The control group consisted of 15 randomly selected patients, treated within the same time period in the stroke unit, who have not been diagnosed with HT. SPSS 17.0 software package was used for statistical analysis. Following preliminary calculations, binomial logistic regression (Enter method) was applied in order to assess possible factors on disease course. All tests were statistically significant at $p < 0.05$. The study concluded that hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke is significantly associated with chronic atrial fibrillation, and that antithrombotic treatment initiated during the first days after acute ischemic stroke does not influence the occurrence of HT.

Correspondence to: h.kazlauskas@takas.lt

Gauta 2014-07-23