

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Ne Vit. K antikoagulantų inicijavimas po kardioembolinio insulto (literatūros apžvalga)
Initiation of Direct Oral Anticoagulants (DOAC) after Acute Cardioembolic Stroke (Review)

Gabija Gudeikytė, VI kursas, 5 gr.

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Darbo vadovas

Doc. Aleksandras Vilionskis

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.gudeikyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Įvadas: išeminis insultas yra viena pagrindinių mirties bei neįgalumo priežasčių pasaulyje, o su prieširdžių virpėjimu susijęs insultas yra sunkesnis, jam būdinga didesnė pasikartojimo rizika. Ją veiksmingai sumažina antikoagulantai, tačiau ankstyvas gydymo atnaujinimas po ūmaus išeminio insulto susijęs su padidėjusia intrasmegeninės kraujosruvos rizika. Šiuo metu rekomenduojama vadovautis 1–3–6–12 taisykle, tačiau nėra atlikta tyrimų, įrodančių optimalų laiką antikoaguliacijos pradžia.

Darbo tikslas: aptarti atliktus tyrimus, kuriais buvo siekiama nustatyti optimalų antikoagulantų skyrimo laiką nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams po ūmaus išeminio insulto.

Metodai: literatūros šaltinių paieška atlikta *PubMed*, *Clinical Key*, *Science Direct*, *Google Scholar* duomenų bazėse. Atrinkti pilno teksto straipsniai, kuriuose tiriamas optimalus geriamųjų antikoagulantų skyrimo laikas po išeminio insulto pacientams, sergantiems nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu, ir kaip jis susijęs su išeitimis. Naudota literatūra anglų ir lietuvių kalbomis.

Rezultatai: aprašyti tyrimai, į kurių imtis buvo įtraukti nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu sergantys pacientai, patyrę išeminį insultą. Buvo tiriama ankstyvo (tarp 48 val. ir 6 dienų) tiesioginių geriamųjų antikoagulantų skyrimo sąsaja su numatytų baigčių dažniu, ir lyginama su vėlyvu (tarp ≥ 4 ir > 14 dienos) gydymu. Nustatyta, jog ankstyvas antikoagulantų skyrimas gali sumažinti išeminių įvykių pasikartojimo riziką, tačiau jis daugeliu atvejų neturi įtakos intrakranijinės ar ekstrakranijinės kraujosruvos pasireiškimui.

Išvados: Ankstyvas antikoaguliacijos inicijavimas po išeminio insulto pacientams, sergantiems nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu, yra labai svarbus dėl didelės insulto pasikartojimo rizikos. Siekiant nustatyti optimalų gydymo pradžios laiką, reikia atlikti daugiau atsitiktinių imčių tyrimų.

Raktažodžiai: TGAK, tiesioginiai geriamieji antikoagulantai, ne vitamino K antagonistai, nevožtuvinis PV, prieširdžių virpėjimas, kardioembolinis insultas.

SUMMARY

Background: ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide, and atrial fibrillation-related stroke is more severe and has a higher risk of recurrence. It is effectively

reduced by anticoagulants, but early resumption of therapy after acute ischemic stroke is associated with an increased risk of intracerebral hemorrhage. Currently, the 1–3–6–12 rule is recommended, however, there is no clear evidence regarding when to initiate oral anticoagulants.

Objective: to review the trials that aimed to determine the optimal timing for initiating direct oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation patients after acute ischemic stroke.

Methods: the search for eligible studies was performed in *PubMed*, *Clinical Key*, *Science Direct* and *Google Scholar* databases. Full text studies were included if they investigated the optimal timing of initiating direct oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation patients after ischemic stroke and how it is associated with outcomes. Included articles were in English and Lithuanian languages.

Results: the research in reviewed studies included patients with nonvalvular atrial fibrillation after ischemic stroke. The association of early (between 48 hours and 6 days) administration of direct oral anticoagulants with the incidence of primary outcomes was investigated and compared with late (between ≥ 4 and > 14 days) administration. It has been established that early initiation of anticoagulants can reduce the risk of recurrence of ischemic events, but it may not affect the occurrence of intracranial or extracranial hemorrhage.

Conclusions: Early initiation of anticoagulation after ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation is critical because of the high risk of stroke recurrence. More randomized trials are needed to determine the optimal time to start treatment.

Keywords: DOAC, direct oral anticoagulants, non-vitamin K antagonist, nonvalvular AF, atrial fibrillation, cardioembolic stroke.

IVADAS

Išeminis insultas yra viena iš pagrindinių mirties bei neįgalumo priežasčių pasaulyje [1], o Europos Sąjungoje – antra pagal dažnumą [2]. Liga paveikia apie 1,1 mln. Europos gyventojų kasmet ir lemia 440 tūkst. mirčių [2]. Kardioembolinis insultas sudaro apie 25 proc. visų išeminių insultų, iš jų apie 45 proc. yra susiję su prieširdžių virpėjimu (PV) [3]. Šis ritmo sutrikimas yra labiausiai paplitęs ir susijęs su didėjančiu sergamumu bei mirtingumu – 2019 metų duomenimis, daugiau nei 59 milijonai žmonių visame pasaulyje sirgo PV [4], tarp jų – apie 1–2 proc. Europos populiacijos [5].

Tačiau sergančiųjų yra daugiau, nes dalis šio ritmo sutrikimo atvejų nedidžiuojama iki išeminio insulto arba kito embolinio įvykio pasireiškimo [4].

Taip pat, PV paplitimas didėja su amžiumi: nuo 0,1 proc. jaunesniems nei 55 metų asmenims iki 9,0 proc. vyresniems nei 80 metų pacientams [6]. Populiacijai senstant, didėja sergančiųjų gretutinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis skaičius, o dėl ląstelinių, struktūrinių ir funkcinių pakitimų organizme asmenys yra labiau linkę susirgti PV. Esant šiam ritmo sutrikimui, pacientams insulto rizika yra vertinama pagal CHA₂DS₂-VASc skalę, kuri apibendrina pagrindinius rizikos veiksnius (1 priedas) [7]. Žemos rizikos (< 1 proc. per metus) grupei priklauso pacientai, kurių įvertis lygus 0 [8]. Jeigu įvertis siekia 2 ir daugiau, pagal galiojančias rekomendacijas reikėtų skirti geriamuosius antikoagulantus (GAK) [9]. Taip pat svarbu įvertinti ir kraujavimo riziką. Tam galima naudoti HAS-BLED skalę (2 priedas) [7]: jei įvertis ≥ 3 balai, reikėtų atkreipti dėmesį į modifikuojamus kraujavimo tikimybę didinančius veiksnius ir juos koreguoti ar dažniau stebėti pacientą, tačiau didesnis HAS-BLED įvertis nėra kontraindikacija antikoaguliaciniam gydymui [9].

Su PV susijęs išeminis insultas įprastai yra sunkesnis, linkęs dažniau pasikartoti ar komplikotis bei lemia beveik du kartus daugiau mirčių nei kitų etiologijų insultai. Kardioembolija dažnai sukelia spontaniinę hemoraginę transformaciją (HT), kuri stebima 11 proc. kardioembolinių insultų atvejų ir gali pasireikšti su masės efektu arba be [8]. HT dažniausiai išsivysto per pirmas dienas po didelės apimties smegenų audinio pažeidimo, o didžiausia išeminio insulto pasikartojimo rizika yra per pirmąsias 2 savaites nuo insulto pradžios. Dėl išliekančios rizikos yra labai svarbi antrinė insulto profilaktika bei antikoaguliacinio gydymo tęsimas ar inicijavimas. Pagal 2020 metų Europos kardiologų draugijos gaires, nevožtuviniu PV (NVPV) sergantiems pacientams po išeminio insulto ar praeinančio smegenų išemijos priepuolio (PSIP) rekomenduojama per pirmas 2 savaites skirti GAK, jei nėra absoliučių kontraindikacijų jų vartojimui, tai pat, pirmo pasirinkimo vaistai turėtų būti tiesioginiai geriamieji antikoagulantai (TGAK), o ne vitamino K antagonistai (VKA) (I klasės A lygio įrodymai). Be to, ankstyvuojamu periodu (pirmas 48 val.) nerekomenduojama skirti mažos molekulinės masės heparino (MMM), nefrakcionuoto heparino ar VKA (III klasės B lygio įrodymai), nes jie susiję su didesne simptomines intrakranijines kraujosruvos išsivystymo rizika ir reikšmingai nemažina išeminio įvykio pasikartojimo tikimybės. Nors rekomendacijos dėl vaistų pasirinkimo yra aiškios, vis dėlto nėra nustatyto optimalaus laiko antikoaguliacijos pradžia po ūmaus išeminio insulto – kadangi iš kontroliuojamų atsitiktinių imčių tyrimų trūksta aukštos kokybės įrodymų, TGAK inicijavimo laikas yra pagrįstas ekspertų sutarimu [9]. Šiuo metu galioja 1–3–6–12 dienų taisyklė, kuria vadovaujantis gydymo pradžios laikas turėtų būti nustatomas vertinant insulto sunkumą pagal Nacionalinių sveikatos institutų insulto skalę (NIHSS) (3 priedas): per 1 dieną po PSIP, per 3 dienas po lengvo, per 6 dienas po vidutinio sunkumo ir per 12 dienų po sunkaus išeminio insulto [10]. Tačiau vis daugėja apžvalginių tyrimų, pateikiančių išvadas, jog ankstesnis TGAK

inicijavimas gali būti saugus, o klinikinėje praktikoje taikomi antikoagulantų skyrimo terminai – trumpesni, nei numatyta 1–3–6–12 dienų taisyklėje [11].

Šios apžvalgos tikslas – aptarti atliktus tyrimus, kuriais buvo siekiama nustatyti optimalų antikoagulantų skyrimo laiką NVPV sergantiems pacientams po ūmaus išeminio insulto, ir pateikti jų išvadas bei tolimesnių tyrimų perspektyvas.

METODAI

Literatūros šaltinių paieška atlikta *PubMed*, *Clinical Key*, *Science Direct* ir *Google Scholar* duomenų bazėse anglų kalba. Naudoti raktažodžiai – *DOAC*, *direct oral anticoagulants*, *non-vitamin K antagonist*, *nonvalvular AF*, *atrial fibrillation*, *cardioembolic stroke*. Atrinkti tik pilno teksto straipsniai, daugiausia dėmesio skiriant tyrimams. Gavus rezultatus buvo peržiūrėti pavadinimai ir pasikartojančios bei raktažodžių neatitinkančios publikacijos buvo pašalintos. Pagal likusių šaltinių santraukas jie buvo įtraukiami į apžvalgą, remiantis atrankos kriterijais: tyrimai, kuriuose buvo tiriamas optimalus TGAK arba TGAK ir VKA skyrimo laikas pacientams, patyrusiems išeminį insultą ir sirgusiems NVPV. Vertinamos baigtys buvo išeminio insulto ar PSIP pasikartojimas, intrakranijinis ar intrasmegeginis kraujavimas.

Į apžvalgą neįtrauktos metaanalizės, klinikinių atvejų aprašymai bei tyrimai apie pirminę išeminio insulto profilaktiką, kitų etiologijų insulto ar PV gydymą, taip pat jei antikoaguliacijai buvo skiriami tik VKA, antiagregantai arba šių vaistų saugumas bei efektyvumas buvo lyginamas su TGAK. Kiti straipsniai, kuriuose lyginami TGAK su VKA arba kitomis procedūromis (pavyzdžiui, kairiojo prieširdžio ausytės uždarymu), antikoagulantai skiriami po patirto intrakranijinio kraujavimo, nesusijusio su išeminiu įvykiu, nevertinamas antikoagulantų skyrimo laikas, įtraukti pacientai su vožtuvinės kilmės PV ar vertinamos baigtys susijusios tik su ekstrakranijiniu kraujavimu, taip pat nebuvo įtraukti. Iš rezultatų pašalintos ir gydymo gairės, klausimynais paremtos publikacijos apie klinikinėje praktikoje taikomus gydymo metodus, taip pat apklausos apie specialistų nuomonę dėl TGAK atnaujinimo. Naudota literatūra anglų ir lietuvių kalbomis, bibliografinių įrašų saugojimui bei tvarkymui buvo naudojama *Mendeley* programa.

REZULTATAI

Literatūros apžalgai atrinkti tyrimai, kuriuose lyginamos ankstyvo ir vėlyvo TGAK skyrimo po kardioembolinio insulto išeitys. Rezultatų lentelė pateikiama 4 priede. Pagal paieškos kriterijus pavyko rasti du atsitiktinių imčių tyrimus. Vienas jų – Švedijoje atliktas TIMING (*Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation*) tyrimas. Į jį buvo įtraukti

888 pacientai, sirgę NVPV ir patyrę ūminį išeminį insultą, kai nuo simptomų pradžios praėjo ne daugiau nei 72 valandos. Anksčiau TGAK vartoję pacientai turėjo būti nutraukę gydymą prieš ≥ 2 dienas iki išeminio įvykio arba vartojusiems varfariną nustatytas tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) turėjo būti $\leq 1,7$. Neįtraukti pacientai, kuriems nustatytos kontraindikacijos TGAK vartojimui ir kurie jau buvo dalyvavę TIMING tyrime. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes, ankstyvas TGAK inicijavimas apibrėžtas kaip per ≤ 4 dienas po insulto (skirtas 450 pacientų), o vėlyvas – per 5–10 dienų po insulto (skirtas 438 pacientams). Insulto vertinimui buvo atliktas pradinis galvos smegenų kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas ir jis pakartotas po 90 dienų stebėjimo.

Pirminė baigtis apibrėžta kaip naujas išeminis insultas, simptominis intrasmegeginis kraujavimas arba mirtis dėl visų priežasčių, ir buvo vertinama po 90 dienų: ji pasireiškė 31 pacientui (6,89 proc.) ankstyvojoje ir 38 pacientams (8,68 proc.) vėlyvojoje grupėje. Ankstyvas gydymo skyrimas nebuvo prastesnis už vėlyvą ($P = 0,004$), tačiau nebuvo pranašesnis ($P = 0,380$). Išeminis insultas pasireiškė 3,11 proc. atvejų ankstyvo ir 4,57 proc. vėlyvo gydymo grupėje – šis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas [12].

Į kitą tyrimą įtraukti Europos, Vidurio Rytų ir Azijos centruose gydyti pacientai, patyrę išeminį insultą ir sirgę NVPV. Insultas buvo nustatytas galvos smegenų KT bei magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimais arba remiantis klinika, kai neurologiniai simptomai truko ilgiau nei 24 valandas ir vaizdiniais tyrimais buvo paneigtos kitos priežastys. Insulto sunkumas buvo vertinamas pagal išeminės zonos apimtį ir vietą: mažos apimties – kai pažeidimas $\leq 1,5$ cm, vidutinio dydžio – kai pažeista žievinė paviršinė vidurinė, priekinė arba užpakalinė smegenų arterijos šaka, o didelės apimties – išemija kelių kraujagyslių baseinuose arba smegenų kamieno ar smegenėlių infarktas, apimantis $\geq 1,5$ cm. Pacientai, kuriems tyrimų metu buvo nustatyta intrasmegeginė kraujosruva ar intrakranijinis kraujavimas ne išemijos zonoje, nebuvo įtraukti į tyrimą. 2013 asmenų santykiu 1:1 buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes: ankstyvojoje grupėje (1006 pacientams) gydymas skirtas per 48 val. nuo simptomų pradžios, patyrusiems lengvą ar vidutinio sunkumo insultą arba 6–7 dieną po sunkaus insulto, o vėlyvojoje grupėje (1007 pacientams) – 3–4 dieną po lengvo insulto, 6–7 dieną po vidutinio sunkumo insulto arba 12–14 dieną po sunkaus insulto.

Pirminė vertinamoji baigtis apibrėžta kaip pakartotinas išeminis insultas, sisteminė embolija, masyvus ekstrakranijinis kraujavimas, simptominis intrakranijinis kraujavimas arba mirtis dėl kraujagyslių patologijos per pirmas 30 dienų. Baigtis buvo nustatyta 29 pacientams (2,9 proc.) ankstyvos gydymo pradžios grupėje ir 41 pacientui (4,1 proc.) vėlyvos gydymo pradžios grupėje. Šitas skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas ($\check{S}S 0,70$, 95% PI 0,44–1,14). Po 90 dienų, minėtų įvykių dažnis siekė 3,7 proc. ir 5,6 proc. ankstyvo bei vėlyvo gydymo grupėse atitinkamai ir taip pat buvo statistiškai nereikšmingas ($\check{S}S 0,65$, 95% PI -2,84 – 0,47) [13].

Dauguma atliktų tyrimų buvo neatsitiktinių imčių ir nemaža dalis atlikta Japonijoje. Nishimoto T. su bendraautoriais pateikė retrospektyvinę apžvalgą su 111 pacientų, gydytų dėl PV sukulto kardioembolinio insulto ir kuriems po mechaninės trombektomijos (MTE) buvo paskirta antikoaguliacija TGAK. Antikoagulantai skirti standartinėmis, nesumažintomis dozėmis pagal Japonijoje galiojančias rekomendacijas: 10 mg/d. apiksabano, 300 mg/d. dabigatranas, 60 mg/d. edoksabano arba 15 mg/d. rivaroksabano. Gydomo pradžios mediana buvo 2 (IQR 1–5) dienos: grupėje 82 pacientai, kuriems nebuvo nustatyta HT, pradėti gydyti po 1 (IQR 1–3) dienos, 16 asmenų hemoraginio infarkto grupėje – po 3 (IQR 2–5) dienų ir 13 pacientų parenchiminės kraujosruvos grupėje – per 7 (IQR 7–10) dienas. Pastebėta, kad paskutinėje grupėje gydymo atidėjimas buvo statistiškai reikšmingas ($P < 0,001$). Galvos smegenų KT buvo kartojama praėjus 24 ± 6 val. ir 7 dienoms po MTE bei 3 dienoms po TGAK vartojimo pradžios. Per stebėjimo periodą vertintos baigtys – išeminio insulto pasikartojimas per 30 dienų, naujai išsivystęs intrakranijinis kraujavimas ir padidėjusi hemoraginė transformacija, susijusi su TGAK vartojimu. Išeminis insultas pasikartojė 6 pacientams (5,4 proc.), o 5 iš jų – prieš pradėdant TGAK skyrimą. Pakartotinio išeminio įvykio dažnis tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė, nors parenchiminės kraujosruvos grupėje jis buvo dažnesnis (grupėje be HT – 3,6 proc., hemoraginio infarkto grupėje – 6,3 proc. ir parenchiminės kraujosruvos grupėje – 16,7 proc., $P = 0,121$). Rezultatai parodė, jog TGAK inicijavimas nebuvo susijęs su hemoraginėmis komplikacijomis. Simptominė intrakranijinė kraujosruva nestebėta, o 2 pacientams (1,8 proc.) pasireiškė besimptomė forma dar prieš TGAK pradžią (14 ir 16 dieną) [13].

Kitas, su azijiečių populiacija, atliktas tyrimas buvo perspektyvinis, į jį iš SAMURAI-NVAF (*The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-NonValvular Atrial Fibrillation*) registre esančių 1192 asmenų įtraukti 499 tiriamieji, kuriems hospitalizacijos dėl kardioembolinio insulto metu buvo skirtas rivaroksabanas arba dabigatranas. Tyrimo tikslas – palyginti, kaip skiriasi pacientų, sergančių NVPV ir patyrusių insultą, baigtys tarp ankstyvos ir vėlyvos antikoaguliacijos TGAK grupių. Numatytos pirminės baigtys – insultas ir sisteminė embolija, o pirminis saugumo kriterijus – masyvus kraujavimas per 2 metus po išeminio įvykio.

Gydymo TGAK skyrimo pradžios mediana buvo 3 dienos (IQR 1–4 dienos) pacientams, patyrusiems PSIP, 3 dienos (IQR 2–6 dienos), patyrusiems mažos apimties infarktą, 4 dienos (IQR 2–7 dienos), patyrusiems vidutinio dydžio infarktą, ir 7 dienos (IQR 3,5–10 dienų), patyrusiems didelės apimties infarktą. Pagal tai išskirtos dvi grupės: 223 pacientai įtraukti į ankstyvąją grupę, kurioje TGAK skirti per 3 dienas nuo simptomų pradžios, ir 276 pacientai – į vėlyvąją grupę, kurioje antikoaguliacija pradėta 4 dieną ir vėliau. Ankstyvoje grupėje PV buvo dažniau diagnozuotas prieš įvykį ir jis buvo lėtinis, taip pat insulto sunkumas, jo tūris ir CHA_2DS_2-VASc įvertis buvo mažesnis. Vertinant baigtis po 2 metų, insulto pasikartojimo ar sisteminės embolijos dažnis ankstyvoje (20 pacientų – 8,9 proc.) ir vėlyvoje (29 pacientams – 10,5 proc.) grupėje, taip pat masyvaus kraujavimo

atvejų dažnis ankstyvoje (6 pacientams – 2,7 proc.) ir vėlyvoje (6 pacientams – 2,2 proc.) grupėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($P = 0,63$ ir $P = 0,72$ atitinkamai) [14].

Dar vienas perspektyvinis tyrimas Japonijoje atliktas su 597 pacientais. Tyrėjai siekė įvertinti geriamųjų antikoagulantų saugumą bei efektyvumą, skiriant juos antrinei insulto, susijusio su NVPV, prevencijai. Tyrime dalyvavo asmenys, kurie sirgo NVPV ir kuriems nebuvo nustatyta kontraindikacijų TGAK vartojimui. Neįtraukti pacientai, kuriems nustatyta intrasmeeginė kraujosruva pirminio MRT tyrimo metu. Šiame tyrime patirto insulto dydis apibrėžiamas pagal ASPECTS + W, vertinant DWI vaizdus: mažos apimties, kai ASPECTS + W ≥ 8 balai ir didelės apimties, kai ASPECTS + W ≤ 7 balai. Antikoaguliacinio gydymo pradžios laikas buvo nustatomas remiantis keturiais parametrais: klinikiu ir radiologiniu insulto sunkumu, rekombinantinio žmogaus audinių plazminogeno aktyvatoriaus (rt-PA) panaudojimu, reperfuzija ir HT. Pacientams, kurių būklė buvo susijusi su vienu iš nurodytų veiksnių, gydymas GAK buvo pradėtas kitą dieną. Jei būklė buvo susijusi su keliais parametrais, už kiekvieną iš jų gydymas buvo atidedamas viena diena. HT atveju gydymas buvo skiriamas kitą dieną po to, kai pakartojus MRT tyrimą vaizduose nebestebėtas kraujavimas. Remiantis šiais kriterijais, pagal skirtingas veiksnių kombinacijas kiekvienam pacientui sudarytas individualus gydymo planas. Iš protokole numatytų galimų 16 skirtingų antikoaguliacijos pradžios variantų, tyrime stebėta 10.

578 (96,8 proc.) tiriamiesiems gydymas pradėtas ūmios insulto fazės metu vidutiniškai per $2,60 \pm 2,14$ dienas, tačiau labai sunkių insultų atveju (jei didelis NIHSS įvertis, stebima HT ir ji išlieka kelias dienas po insulto) gydymas atidėtas iki 7–8 dienos. Varfarinas skirtas 145 pacientams, TGAK – 433 pacientams (73 skirtas dabigatranas, 139 rivaroksabanas, 172 apiksabanas ir 49 edoksabanas). Per 90 dienų nuo antikoagulantų skyrimo pradžios nebuvo stebėta intrasmeeginės kraujosruvos (nesusijusios su reperfuzija) atvejų. Kraujavimas iš virškinamojo trakto pasireiškė 10 pacientų: 5 pacientams varfarino grupėje ir 5 – TGAK grupėje (3,45 proc. ir 1,15 proc. atitinkamai). Pakartotinis išeminis insultas prieš pradėdant gydymą įvyko 28 pacientams (4,7 proc.), o pradėjus gydymą per 14 dienų pakartotiniai išeminiai įvykiai registruoti nebuvo. Per 90 dienų nuo antikoagulantų paskyrimo pakartotinis išeminis insultas įvyko 5 (0,8 proc.) asmenims. Kitais žodžiais, pakartotinis išeminis insultas iki antikoagulantų paskyrimo įvyko 5,6 karto dažniau nei per 90 dienų nuo antikoagulantų skyrimo pradžios. Šis skirtumas statistiškai reikšmingas ($P = 0,000128$). Pakartotinio insulto rizikos veiksniai buvo dienų skaičius iki gydymo pradžios, insulto sunkumas bei kraujavimo rizika pagal HAS-BLED. Sąsajos su CHADS₂ arba CHA₂DS₂-VASc įverčiu nebuvo stebėta [15].

RELAXED (*Recurrent Embolism Lessened by rivaroxaban, an Anti-Xa agent, of Early Dosing for acute ischemic stroke and transient ischemic attack with atrial fibrillation*) tyrimas taip pat atliktas Japonijoje, jo tikslas buvo įvertinti pasikartojančio išeminio insulto ir masyvaus kraujavimo riziką, susijusią su rivaroksabano vartojimu pacientams po išeminio insulto ar PSIP, ir

sergantiems NVPV, taip pat ištirti, kaip rizika priklauso nuo vaisto skyrimo laiko. 1309 pacientai, įtraukti į tyrimą, buvo stebimi 90 dienų, smegenų infarkto dydis nustatytas per pirmas 48 val. po išeminio įvykio, atliekant galvos smegenų MRT DWI. Įtraukimo į tyrimą kriterijai – pacientai, atvykę į gydymo įstaigą per 48 val. po išeminio insulto arba PSIP, sergantys NVPV bei gavę gydymą rivaroksabanu per ≤ 30 dienų. Rivaroksabanas buvo skirtas per 2,9 dienas (IQR 1,4–5,5), esant mažos ir vidutinės apimties infarktui (ankstyvoji grupė), ir per 5,8 dienas (IQR 1,8–6,6), esant dideliame infarktui (vėlyvoji grupė). Tarp šių grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi pradinis NIHSS įvertis (mažo infarkto grupėje mediana buvo 3 balai, vidutinio – 9 balai, didelio – 16 balų, $P < 0,0001$), CHADS₂ įvertis prieš insultą ($P = 0,05$), ir trombolizės arba endovaskulinio gydymo taikymas ($P < 0,0001$). Pirminės vertinamosios baigtys stebėtos 41 asmeniui – išeminis insultas pasikartėjo 30 pacientų (2,3 proc.) ir tai buvo susiję su rivaroksabano skyrimu po ≥ 15 dienų ($P = 0,0021$). Masyvaus kraujavimo atvejai pasireiškė 11 tiriamųjų (0,8 proc.) ir buvo labiau susiję su antiagregantų vartojimu prieš išeminį įvykį ($P = 0,0369$) [16].

Yu HT. su bendraautorais pateikė tyrimo, kuriame dalyvavo Rytų Azijos pacientai, rezultatus. Tikslas buvo įvertinti TGAK skyrimo saugumą bei efektyvumą, priklausomai nuo gydymo pradžios laiko, ir nustatyti optimalų inicijavimo laiką. Į tyrimą buvo įtraukti išeminį insultą patyrę pacientai, neturintys kontraindikacijų TGAK vartojimui ir esant diagnozuotam PV (jeigu diagnozė nustatyta du kartus ambulatorinių apsilankymų metu arba vieną kartą hospitalizacijos metu). Neįtraukti asmenys, kurių NIHSS įvertis nebuvo žinomas, taip pat jei po išeminio insulto vartojo VKA arba gydymą TGAK pradėjo po > 90 dienų. Pacientams buvo atliekami KT ar MRT tyrimai atvykus į gydymo įstaigą, praėjus 24 val. po reperfuzijos, prieš pradėdant gydymą TGAK ar pastebėjus naujų neurologinių simptomų. Insulto sunkumas buvo vertinamas pagal išemijos zonos dydį ir lokalizaciją: mažos apimties, kai pažeidimas priekinės ar užpakalinės smegenų arterijos baseine $< 1,5$ cm, didelės – pažeidimas, apimantis visą vienos smegenų arterijos baseiną, dviejų žievės paviršinių šakų pažeidimas arba smegenų kamieno ar smegenėlių infarkto zona $> 1,5$ cm. Šių apibrėžimų neatitinkantys infarktai buvo įvardijami kaip vidutinės apimties. Vertinamos baigtys – pirminė sudėtinė (insultas, PSIP, sisteminė embolija arba mirtis dėl išeminio insulto) ir saugumo (masyvus arba kliniškai reikšmingas nedidelis kraujavimas). Antrinę baigtį sudarė mirtis dėl bet kokios priežasties, tromboembolinis įvykis, ūmus miokardo infarktas arba kraujavimas.

Į tyrimą įtraukti 570 pacientų. Pirminė analizė atlikta pacientus suskirsčius į ankstyvo (70 asmenims antikoaguliacija pradėta per ≤ 3 dienas) ir vėlyvo (500 tiriamųjų antikoaguliacija pradėta > 3 dieną) gydymo grupę. Metinis pirminės sudėtinės ir saugumo baigties dažnis ankstyvo gydymo grupėje buvo 6,4 proc. ir 9,66 proc. asmens-metų (*per person-year*), o vėlyvo gydymo grupėje – 12,22 proc. ir 16,07 proc. asmens-metų atitinkamai, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($P = 0,22$ ir $P = 0,31$ atitinkamai), išskyrus antrinę baigtį ($P = 0,04$).

Atliekant antrinę analizę išskirtos keturios grupės: gydymas skirtas per ≤ 3 dienas (70 pacientų), 4–7 dieną (92 pacientams), 8–14 dieną (164 pacientams) ir po >14 dienų (244 pacientams). Reikšmingų skirtumų tarp grupių stebėta nebuvo, tačiau pirminė sudėtinė baigtis pasireiškė rečiau pacientams, pradėjusiems gydymą TGAK anksčiau (prieš Bonferroni korekciją: ≤ 3 dieną, koreguotas rizikos santykis (aHR): 0,64, 95% PI: 0,9–1,70; 4–7 dieną, aHR: 0,96, 95% PI: 0,28–1,78; 8–14 dieną, aHR: 0,91, 95% PI: 0,47–1,69) [17].

Kitame perspektyviniame tyrime buvo tirtas ryšys tarp rivaroksabano inicijavimo pradžios laiko ir hemoraginės transformacijos atvejų. Į tyrimą įtraukti pacientai, patyrę vidutinio sunkumo išeminį insultą (įvertis pagal NIHSS < 9 balai) ir pradėję gydymą rivaroksabanu per ≤ 14 dienų nuo pradinio išeminio įvykio. Tiriamieji buvo stebimi 90 dienų nuo gydymo pradžios. Neurologinės būklės vertinimas pagal NIHSS buvo atliekamas 7 ir 90 dieną. Per pirmas 24 val. ir 7–9 dieną visiems pacientams atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, išemijos dydis vertinamas naudojant DWI, hemoraginė transformacija suskirstyta pagal ECASS I klasifikaciją į HI1, HI2, PH1 ir PH2 (5 priedas) [18]. Pirminė baigtis – simptominė HT 7 dieną, antrinė – parenchiminis kraujavimas (PH) 7 dieną ir išeminio insulto pasikartojimas per 90 dienų.

Į tyrimą įtrauktiems 60 pacientų rivaroksabanas pradėtas skirti per 3 (1,5–6) dienas nuo insulto simptomų pradžios. 64 proc. pacientų buvo gydomi 20 mg doze, o kiti – 15 mg. Asmenys, patyrę PSIP, pradėti gydyti anksčiau (praėjus 1 (IQR 1–3) dienai) nei pacientai po išeminio insulto (praėjus 4 (IQR 2–6) dienoms). Prieš gydymą NIHSS įverčio mediana siekė 2 (IQR 0–4) balus, DWI matomo pažeidimo mediana – 7,9 ml (IQR 1,5–14,7 ml). Rivaroksabano inicijavimo laikas buvo susijęs su DWI tūriu ($P < 0,001$). Pradiniuose vaizduose HT buvo stebėta 25 pacientams (42 proc.): jiems nustatyti didesnės apimties infarktai (mediana 15,3 ml) nei asmenims be HT (mediana 2,2 ml, $P < 0,001$), ir vėliau pradėtas gydymas rivaroksabanu (mediana 6 (IQR 3–7) dienos), lyginant su atvejais be HT (mediana 2 (IQR 1–4) dienos, $P < 0,001$). Į galutinę analizę įtraukta 50 pacientų.

7 dieną MRT tyrime nebuvo stebėta simptominių HT ar PH, dauguma pradinių HT nepakito. Naujos besimptomės HI1 išsivystė 3 pacientams ir 5-iems stebėta besimptomė progresija (iš HI1 į HI2). DWI buvo stebėti 2 nauji besimptomiai išemijos atvejai. Per 90 dienų pasireiškė vienas PSIP atvejis (5 dieną, be pokyčių MRT vaizduose) ir vienas išeminio insulto atvejis (28 dieną KT vaizduose matomas nedidelės apimties smegenėlių infarktas 95 metų pacientei, kuri vėliau mirė). Masyvaus kraujavimo ar kitų rimtų šalutinių reiškinių stebėta nebuvo [19].

Hemoraginės transformacijos buvo vertinamos ir kitame perspektyviniame tyrime, kurio tikslas buvo nustatyti jų dažnį, susijusį su ankstyva antikoaguliacinio gydymo apiksabanu pradžia. Į tyrimą įtraukta 100 pacientų, kurie per paskutines 14 dienų patyrė išeminį insultą arba PSIP. Nustatyta infarkto tūrio mediana – 4 ml (IQR 0,5–10,75 ml), laiko mediana iki antikoaguliacinio gydymo apiksabanu pradžios buvo pirmos 2 (IQR 1–6) dienos po išeminio įvykio, o NIHSS įverčio mediana

siekė 4 (IQR 1–9) balus. Skiriama apiksabano dozė 79 proc. pacientų buvo 5 mg du kartus per dieną, o likusiems 21 proc. skirta 2,5 mg du kartus per dieną. Simptominė HT per 90 dienų buvo vertinama kaip pirminė baigtis, o HT per 7 dienas, sisteminis kraujavimas ir išeminio insulto pasikartojimas per 90 dienų vertinami kaip antrinės baigtys.

HT vertinimui buvo naudojamas galvos smegenų KT tyrimas be kontrastinės medžiagos. Praėjus 7 ± 2 dienoms po apiksabano inicijavimo, KT vaizduose besimptominė HT stebėta trims pacientams (3 proc.), iš kurių dviem HT išsivystė naujai, pradėjus antikoaguliacinį gydymą. Iš 15 pacientų, kuriems HT buvo nustatyta pirmąją tyrimo dieną, vienam buvo stebima progresuojanti eiga iš HI1 į HI2, 5 pacientams petechijos išnyko. 8 pacientams HT laipsnis nepasikeitė ir vienam pacientui HI2 pagerėjo iki HI1. Išeminis įvykis per 90 dienų pasikartojė 13 pacientų (13 proc.), iš kurių 11 patyrė išeminį insultą ir 2 pacientai – periferinių arterijų išemiją [20].

Frisullo G. su bendarautoriais pateikė SATES (*Prospective Observational Study of Safety of Early Treatment with Edoxaban in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation*) tyrimo, kurio tikslas buvo įvertinti simptominių kraujavimų dažnį per 90 dienų po ūmaus kardioembolinio insulto pacientams, anksti (per 5 dienas po insulto) pradėjusiems antikoaguliacinį gydymą edoksabanu (60 mg/d.), rezultatus. Į tyrimą įtraukti 75 pacientai, kuriems pradinio KT tyrimo metu ASPECTS arba pc-ASPECTS įvertis buvo ≥ 6 balų. Vidutinis pradinis CHA₂DS₂-VASc įvertis buvo 5,2 balo, HAS-BLED – 3 balai, NIHSS – 6 balai. Antrinė vertinamoji baigtis – hemoraginio insulto ir parenchiminių kraujosruvų pasireiškimas pirmąją gydymo edoksabanu savaitę. Visiems pacientams po 5 ± 2 dienų nuo edoksabano skyrimo pradžios buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas. Jo metu stebėtos besimptomės HT 16 pacientų: 9 (12 proc.) pasireiškė HI1, 5 (6,6 proc.) HI2 ir 2 (2,7 proc.) PH1. PH2 atvejų nebuvo stebėta. Po 3 mėnesių pakartotinio vizito metu nebuvo masyvaus intrakranijinio kraujavimo atvejų, 2 (2,7 proc.) pacientams pasireiškė masyvus kraujavimas iš virškinamojo trakto, nors jis nebuvo susijęs su edoksabano vartojimu dėl vėlyvo pasireiškimo (po 2 mėnesių nuo gydymo pradžios). Dar 11 asmenų (14,7 proc.) patyrė nedidelį kraujavimą – stebėti 5 kraujavimo iš nosies, 3 dantenų kraujavimo ir 3 odos hematomos atvejai. Dėl minėtų kraujavimo epizodų nei vienam pacientui nebuvo nutrauktas gydymas edoksabanu. Taip pat, tyrimo metu nebuvo stebėta pakartotinių smegenų išemijos atvejų. Lyginant HT patyrusius ir nepatyrusius pacientus, nebuvo ryškių demografinių, klinikinių ar neuroradiologinių skirtumų, išskyrus reikšmingai didesnę NIHSS įvertį išrašymo iš ligoninės metu (HT patyrusiems pacientams – $4,4 \pm 3,3$ ir HT nepatyrusiems pacientams – $2,3 \pm 3,1$; $P = 0,011$) bei didesnę nakties metu įvykusio insulto dažnį HT grupėje (HT patyrusiems pacientams – 35,7 proc. ir HT nepatyrusiems pacientams – 13,3 proc.; $P = 0,048$) [21].

Vieną didžiausių tiriamųjų skaičių apėmęs buvo daugiacentrinis, apžvalginis tyrimas RAF-NOACs (*Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants*). Tyrimo tikslas buvo įvertinti

ankstyvo išeminio įvykio pasikartojimo ar masyvaus kraujavimo dažnį per 90 dienų NVPV sergantiems asmenims, kurie po ūmaus išeminio insulto pradėti gydyti TGAK. Numatytos vertinamosios baigtys – išeminio kardiovaskulinio įvykio pasikartojimas, simptominė sisteminė embolija bei simptominis intrasmegeginis ar masyvus ekstrasmegeninis kraujavimas.

Į galutinę analizę įtraukti 1127 pacientai. Tiriamieji sugrupuoti pagal paskirtą antikoaguliantą – dabigatraną, rivaroksabaną arba apiksabaną (395 pacientai (35 proc.), 390 pacientai (33,6 proc.) ir 376 pacientai (32,4 proc.) grupėse atitinkamai). Prieš pradedant gydymą TGAK, 728 pacientams (62,7 proc.) skirti antiagregantai ir 111 pacientų (6,9 proc.) gavo MMMH, dar 25 pacientams (2,2 proc.) skirtas gydymas antiagregantais ir TGAK. Pradiniuose KT ar MRT vaizduose stebėti 77 (6,6 proc.) hemoraginio infarkto ir 29 (2,5 proc.) parenchiminės kraujosruvos atvejai. Praėjus 90 dienų, 286 asmenys buvo neįgalūs (modifikuotas Rankin įvertis ≥ 3 balai) ir 26 asmenys (2,3 proc.) mirė. 32 pacientai (2,8 proc.) patyrė išeminį insultą, PSIP arba sisteminę emboliją per vidutiniškai $23,3 \pm 27,4$ dienas, o 27 tiriamieji (2,4 proc.) – simptominį intrakranijinį arba ekstrasmegeninį kraujavimą per vidutiniškai $18,1 \pm 30,7$ dienų. 80 proc. pacientų gavo gydymą per 15 dienų po pirminio išeminio įvykio, dauguma – 3–14 dieną.

Vertinamosios baigtys dažniausiai stebėtos, kai gydymas TGAK buvo pradėtas per pirmas 2 dienas (12,4 proc.) arba vėliau nei po 14 dienų (9,1 proc.). Mažiausias įvykių dažnis, kai antikoaguliacija skirta 3–14 dieną (2,1 proc.) ($P < 0,001$). Pastebėta, kad išeičių dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis pacientams, kurie prieš TGAK buvo gydomi MMMH: šiems pacientams kraujavimas pasireiškė 7,9 proc. atveju, lyginant su gydymu tik TGAK (1,9 proc., $P = 0,0001$). Taip pat, MMMH skyrimas prieš TGAK buvo reikšmingai susijęs su didesne simptominės HT ar masyvaus ekstrakranijinio kraujavimo rizika ($P = 0,0009$) [22].

Dar viena Italijoje atlikta perspektyvinė analizė buvo skirta įvertinti, ar ankstyvas TGAK skyrimas (1–3 dieną) insultą patyrusiems pacientams, sergantiems NVPV, yra saugus ir efektyvus, lyginant su antikoaguliacijos pradžia 4–7 dieną. Numatytos baigtys – su TGAK inicijavimu susijęs intrakranijinis kraujavimas ir išeminio insulto pasikartojimas, stebimas pakartojus KT tyrimą. Iš 147 pacientų, 97 (66 proc.) pradėjo vartoti TGAK 1–3 dieną po insulto (patyrus mažesnės apimties insultą ir esant mažesniai NIHSS įverčiui) ir 50 asmenų (34 proc.) – 4–7 dieną. Pirminiuose KT vaizduose 15 pacientų (10 proc.) pasireiškė besimptomės HT (4 HI1, 10 HI2 ir vienas PH1 atvejis). Pakartotinio KT tyrimo vaizduose 5 pacientams su pirmine HT buvo stebima visiška rezoliucija, 9 pacientams ji nepakito, o vienam – progresavo iš PH1 į PH2. Naujas intrakranijinis kraujavimas užfiksuotas 7 pacientams (4,8 proc.).

Per 7 antikoaguliacinio gydymo dienas išeminis insultas nepasikartojė nei vienam pacientui. Intrakranijinis kraujavimas buvo dažnesnis pacientams, patyrusiems didesnės apimties infarktą, tačiau nestebėta sąsajos su ankstyvu TGAK inicijavimu. Vertinant kintamuosius (gydymo TGAK

pradžią 1–3 dieną, pradinis NIHSS įvertis, mažos apimties ir didelės apimties infarktai, pradinis simptominis išeminio insulto pasikartojimas), vienintelis nepriklausomas rodiklis, susijęs su intrakranijiniu kraujavimu dėl TGAK vartojimo, buvo didelės apimties pradinis insultas ($P = 0,018$) [23].

Keliose studijose buvo vertinamas skirtingų antikoagulantų skyrimas po kardioembolinio insulto. Viena iš jų – Al Bakr A. ir bendraautorių atliktas perspektyvinis kohortinis stebėjimo tyrimas, kuriuo siekta nustatyti, kada saugiausia ir efektyviausia pradėti antikoaguliacinį gydymą po ūmaus išeminio insulto, kilusio dėl NVPV, ir įvertinti intrakranijinio kraujavimo pasireiškimo bei insulto pasikartojimo dažnį. Tiriamųjų imtį sudarė 120 pacientų, jų pradinio NIHSS įverčio mediana buvo 7 (IQR 4–10) balai, HAS-BLED mediana – 3 (IQR 3–4), o CHADS₂ mediana – 3 (IQR 2–4) balai. Pacientų būklės stebėjimui ir vertinimui dinamiškoje buvo atliekami galvos smegenų KT tyrimai išeminio insulto metu, praėjus 24 val. ir 3–6 mėn. Tiriamieji, kuriems pirminiuose KT ar MRT vaizduose stebėtas intrakranijinis kraujavimas, nebuvo įtraukti į analizę.

Vertinamos pirminės baigtys – saugumo (intrakranijinis kraujavimas) ir efektyvumo (išeminio insulto ar PSIP pasikartojimas). Iš 120 pacientų, 45 (37,50 proc.) gavo VKA, 37 (30,83 proc.) gavo TGAK, 25 (20,83 proc.) gavo tarpinę terapiją MMMH ir 13 (10,33 proc.) pacientų gavo tarpinę terapiją nefrakcionuotu heparinu su varfarinu. Pagal gydymo pradžios laiką išskirtos trys grupės: I – gydymas per 1–6 dienas po insulto (55 pacientai, 45,83 proc.); II – gydymas per 7–14 dienų po insulto (42 pacientai, 35 proc.); III – gydymas po > 14 dienų po insulto (23 pacientai, 19,17 proc.).

Vertinant smegenų infarkto apimtį, III grupės tiriamiesiems nustatytas didelės apimties infarktas, ir tai yra statistiškai reikšmingas skirtumas, lyginant su kitomis grupėmis ($P = 0,006$), taip pat III grupėje nustatytas didesnis NIHSS įvertis nei I ir II (mediana 24, 6 ir 10 balų grupėse atitinkamai, $P = 0,001$). Pakartotinių vaizdinių tyrimų metu, intrakranijinis kraujavimas stebėtas 32 tiriamiesiems (26,67 proc.), iš kurių 17 buvo I grupėje, 14 II ir vienas III grupėje ($P = 0,01$). Iš 32 pacientų, patyrusių intrakranijinį kraujavimą, 3 (9,4 proc.) buvo gydomi tik TGAK. Išeminis insultas pasikartojė 5 pacientams (4,16 proc.), kurie buvo gydomi varfarinu arba jiems buvo taikoma tarpinė terapija, tačiau insultas nebuvo susijęs su antikoaguliacijos pradžios laiku ($P = 0,754$) [24].

JAV taip pat atliktas tyrimas apie ankstyvo antikoagulantų skyrimo įtaką išeminių ir hemoraginių išeičių dažniui, praėjus 90 dienų po kardioembolinio insulto. Pirminę vertinamąją baigtį sudarė pakartotinis išeminis insultas, PSIP, sisteminė arterinė embolija, simptominis intrakranijinis arba masyvus ekstrakranijinis kraujavimas, pasireiškęs po antikoagulantų skyrimo. Į galutinę analizę įtraukti 1289 pacientai, iš jų 872 tiriamieji gavo gydymą TGAK, 399 pacientams paskirtas varfarinas. 203 asmenys gavo tarpinę terapiją heparinu arba MMMH. Antikoagulantai buvo skiriami 0–3 dieną 617 (47,9 proc.), 4–14 dieną 535 (41,5 proc.) ir > 14 dieną 137 (10,6 proc.) pacientams.

Pirminė sudėtinė baigtis stebėta 130 pacientų (10,1 proc.): 87 išeminiai įvykiai, 20 simptominių intrakranijinių kraujosruvų ir 29 ekstrakranijiniai kraujavimai, tarp grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo ($P = 0,933$). Analizuojant atskiras baigtis, išeminio įvykio pasikartojimai ar kraujavimai nebuvo statistiškai reikšmingai susiję su antikoagulantų inicijavimo laiku ($P = 0,651$ ir $P = 0,295$). Tyrimo rezultatai rodo, jog rekomenduojama antikoaguliacijos pradžia 4–14 dieną po kardioembolinio insulto nebuvo susijusi su mažesne pirminės išėties rizika (išeminio įvykio pasikartojimu, $P = 0,358$, ar simptominiu intrakranijiniu kraujavimu, $P = 0,279$). Nors stebėta asociacija tarp TGAK skyrimo 7–10 dieną ir mažesnės pirminės išėties rizikos, tačiau sąsaja nebuvo statistiškai reikšminga [25].

DISKUSIJA

Šioje apžvalgoje aptarti tyrimai, kuriuose nagrinėjama antikoagulantų skyrimo pradžios įtaka išeminių įvykių pasikartojimui bei kraujavimo pasireiškimui, taip pat, siekiama nustatyti optimalų inicijavimo laiką ir taip sumažinti komplikacijų riziką. Pateiktuose šaltiniuose ankstyva antikoaguliacinio gydymo pradžia dauguma atvejų buvo tarp 48 val. ir 4 dienų, keliuose tyrimuose terminas nurodomas iki 6 dienų [19–21]. Tačiau autoriai labai skirtingai apibrėžė vėlyvo TGAK inicijavimo laikotarpį: jis svyravo nuo ≥ 4 dienos [14] iki > 14 dienos [22, 24, 25], nors šis intervalas dauguma atvejų sutampa su Europos kardiologų draugijos gairėse nurodomu rekomenduojamu antikoagulantų atnaujinimo ar inicijavimo laiku (3–14 dieną, priklausomai nuo išeminio insulto sunkumo) [9]. Tiriamųjų imtys skyrėsi nežymiai: visi pacientai buvo vyresni nei 18 metų, jiems hospitalizacijos metu arba anksčiau buvo diagnozuotas NVPV, o nuo išeminio insulto praėjo ne daugiau nei 24–72 val. Svarbu paminėti, jog sergantieji vožtuviniu PV nebuvo įtraukti į tyrimus – šiems pacientams skiriami VKA dėl didesnės tromboembolijos rizikos [9].

Vertinant sudėtinę baigtį arba išeminio insulto ar PSIP pasikartojimų, simptominių bei masyvių kraujavimų, HT, sisteminių embolijų dažnį, labai ryškių skirtumų tarp tiriamųjų grupių nebuvo. Šiek tiek didesnis pasireiškimas stebėtas vėlyvo gydymo grupėse [15, 16, 22, 26], tačiau buvo ir statistiškai nereikšmingų skirtumų [12, 14, 25] arba TGAK nebuvo susiję su komplikacijomis [13]. Be to, RAF-NOACs tyrime stebėta tarpinio gydymo MMMH prieš inicijuojant TGAK sąsaja su didesne HT ir kraujavimo rizika [22]. Taip pat kitame tyrime aprašomas intrakranijinio kraujavimo pasireiškimas grupėse, kur pacientai buvo gydomi MMMH ir varfarinu (12 tiriamųjų, 47,50 proc.), bei gavę tarpinę terapiją nefrakcionuotu heparinu ir varfarinu (4 pacientai, 12,50 proc.), ir tai stebėta dažniau nei TGAK grupėje (3 pacientams, 9,4 proc.) [24]. Kaip ir nurodoma Europos kardiologų draugijos gairėse, MMMH, nefrakcionuoto heparino bei VKA skyrimas nėra rekomenduojamas ūmiuoju periodu (<48 val.) dėl didelės komplikacijų rizikos [9]. Dar vienas su masyvaus kraujavimo

atvejais susijęs veiksnys stebėtas RELAXED tyrime – nustatyta, jog šios komplikacijos atvejai dažniau buvo susiję su antiagregantų vartojimu prieš išeminį įvykį [16]. Keliuose tyimuose stebėtas ryšys tarp pirminių baigčių ir kitų kintamųjų – sunkus (pagal NIHSS įvertį) ar didelės apimties pradinis insultas buvo susijęs su intrakranijinio kraujavimo pasireiškimu [23, 24] bei išeminio insulto pasikartojimu, kurio riziką taip pat padidino aukštas pradinis HAS-BLED įvertis [15]. Apžvelgtų tyrimų išvadose teigiama, jog nesant ryškių skirtumų tarp grupių, ankstyvas TGAK skyrimas gali būti saugus ir padėti išvengti komplikacijų, ypač lengvo ar vidutinio sunkumo insulto atvejais. Be to, baigčių pasireiškimas panašus, lyginant 30, 90 dienų [12, 13, 15, 16, 19, 21, 22, 24–27] ir 2 metų [14] stebėjimo laikotarpius.

Šie rezultatai sutampa su pateikiamais anksčiau aprašytuose straipsniuose. Jiang M. su bendraautoriais atliko sistemine apžvalga, į kurią įtraukta 10 kohortinių ir 2 atsitiktinių imčių tyrimai, bei palygino TGAK skyrimo saugumą bei efektyvumą ankstyvos ir vėlyvos gydymo pradžios grupėse pacientams, sergantiems NVPV ir patyrusiems išeminį insultą. Pastebėta, jog TGAK inicijavimas ankstyvoje fazėje po insulto buvo susijęs su mažesniu išeminių įvykių ($P = 0,0003$) bei sudėtinių baigčių ($P = 0,02$) dažniu, o reikšmingo kraujavimo įvykių ($P = 0,26$) ar mirties atvejų ($P = 0,20$) skirtumo tarp grupių nebuvo [28]. Dar viena analizė atlikta surinkus duomenis iš 8 perspektyvinių kohortos studijų, atliktų Europoje ir Japonijoje. Palyginus baigčių pasireiškimą ankstyvo (≤ 5 dieną) ir vėlyvo (> 5 dieną) gydymo grupėse, pasikartojančio išeminio insulto ($P = 0,69$) ar intrakranijinės kraujosruvos ($P = 0,12$) dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė [29]. Tirumandyam G. su bendraautoriais taip pat atliko metaanalizę iš 5 atsitiktinių imčių ir kohortinių tyrimų, kuriuose pacientai buvo gydomi GAK po išeminio insulto, susijusio su NVPV. Rezultatuose aprašoma, jog sudėtinių baigčių ($P = 0,01$) bei išeminio insulto pasikartojimo ($P = 0,02$) rizika buvo reikšmingai mažesnė pradėjus gydymą anksčiau, lyginant su vėlyvo gydymo grupėmis. Mirtingumo ($P = 0,26$) bei kraujavimo atvejų ($P = 0,91$) dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, kaip ir intrakranijinių kraujosruvų ($P = 0,74$) pasireiškimas, nors ši baigtis ankstyvo gydymo grupėje stebėta rečiau [30]. Panašūs rezultatai aprašyti ir kituose tyrimuose, kai antikoaguliacijai skirti VKA arba TGAK. Pavyzdžiui, AREST (*Apixaban for Early Prevention of Recurrent Embolic Stroke and Hemorrhagic Transformation*) studijos tikslas buvo palyginti išeitis tarp ankstyvo gydymo apiksabanu (0–3, 3–5 ar 7–9 dieną po insulto) ir vėlyvo varfarino skyrimo (po 7 arba 14 dienų). Tyrimo autoriai nustatė, jog atskirų baigčių – išeminio insulto pasikartojimo ar PSIP ($P = 0,78$), mirties ($P = 0,68$) bei mirtino insulto ($P = 0,37$) dažnis – abiejose gydymo grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė, o ankstyvas apiksabano inicijavimas nebuvo susijęs su didesne komplikacijų rizika. Tačiau pastebėtas skirtumas nuo kitų pateiktų analizių – pirminės sudėtinės baigties pasireiškimas ($P = 0,44$) tarp grupių taip pat buvo statistiškai nereikšmingas [31].

Aprašytų tyrimų bei analizių rezultatai rodo, jog ankstyvas TGAK skyrimas kai kuriais atvejais gali sumažinti sudėtinių baigčių ar išeminių įvykių pasikartojimo riziką, tačiau dažnai jis neturi įtakos intrakranijinės ar ekstrakranijinės kraujosruvos pasireiškimui.

Tačiau apžvelgtuose tyrimuose buvo ir trūkumų. Reikšmingiausias iš jų tas, jog beveik visi atlikti tyrimai buvo ne atsitiktinių imčių. Gydomo pradžios laiką kiekvienu atveju nustatė gydytojai, taigi nebuvo išvengta šališkumo. Dėl to dauguma atvejų buvo stebėta reikšmingų skirtumų tarp grupių: dažniausiai ankstyvos antikoaguliacijos grupėje pacientams nustatytas mažesnis NIHSS [14, 16, 23–25] ir CHA₂DS₂-VASc įvertis [14, 16] bei mažesnės apimties smegenų infarktai [14, 20, 23–25]. Be to, HT ar PH grupėse laikas iki antikoaguliacijos pradžios buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis nei pacientams be HT ($P < 0,001$) [13, 19, 20], nors šis rezultatas stebėtas tik keliuose studijose, į kurias buvo įtraukti pacientai su pirminėmis parenchiminėmis kraujosruvomis ar hemoraginėmis transformacijomis. Didelės apimties insultą patyrusių pacientų su intrakranijinėmis hemoragijomis neįtraukimas [15, 19, 24, 26] turi įtakos rezultatų pritaikymui klinikinėje praktikoje – tiriant tik pacientus, patyrusius lengvus, mažos apimties insultus ar PSIP, nėra žinoma, ar sunkiau sergantiems asmenims išeitys bus tokios pat ir ar TGAK skyrimas ankstyvuoju periodu bus saugus bei efektyvus. Abejonių dėl tyrimų rezultatų pritaikomumo kelia ir mažos tiriamųjų imtys [13, 19, 21, 23, 24, 27] bei pacientų būklės ir atsako į gydymą vertinimas 90 dienų laikotarpyje – dėl sąlyginai trumpo laiko nėra pakankamai įrodymų, jog antikoaguliacija yra saugi tęsiant gydymą ilgai ir ar vėliau neatsiranda didesnė komplikacijų rizika. Taip pat mažesniuose centruose gali nepavykti naudoti MRT (ypač DWI) pacientų būklės sekimui dinamikoje ir naujų intrakranijinių kraujosruvų fiksavimui, nes ne visose gydymo įstaigose yra galimybė atlikti MRT, todėl nežinoma, ar pakeitimas labiau prieinamu vaizdiniu tyrimu, pavyzdžiui, KT, neturės įtakos rezultatams [15, 16, 19].

Šiuo metu taip pat yra vykstančių tyrimų, skirtų įvertinti tinkamiausią laiką TGAK inicijavimui po išeminio insulto, susijusio su NVPV. 2017 metais pradėtas START (*Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation after Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: a pragmatic, adaptive randomized clinical trial*) tyrimas yra atsitiktinių imčių, kontroliuojamas ir perspektyvinis. Jo autoriai siekia nustatyti optimalų laikotarpį iki gydymo pradžios TGAK, kad būtų sumažinta nepageidaujamų reiškinių ir komplikacijų rizika. Išskirtos keturios laiko intervalų pagal gydymo pradžios laiką grupės (2–14 dieną): gydymas per 72 val., per 132 val., 228 val. ir 324 val. Nors numatyta įtraukti 1000 pacientų, šiuo metu tiriamųjų įtraukimas nebevyksta, o imtis siekia 200 [32].

Kitas panašios apimties tyrimas, vykdomas nuo 2018 metų, yra atsitiktinių imčių kontroliuojama LASER (*Lixiana Acute Stroke Evaluation Registry*) studija. Pagrindinis skirtumas nuo anksčiau minėto tyrimo – šiame antikoaguliacijai yra naudojamas tik edoksabanas. Autorių tikslas yra įrodyti vaisto saugumą, skiriant jį per pirmas 5 dienas po kardioembolinio insulto, taip pat, nustatyti rizikos veiksnius hemoraginės transformacijos pasireiškimui po insulto, susijusio su NVPV.

Planuojama įtraukti 150 tiriamųjų, kurie būtų suskirstyti į grupes santykiu 2:1 į ankstyvo (per ≤ 5 dienas) ir vėlyvo (6–14 dieną) gydymo [33].

Dar viena studija, pradėta 2019 metais, yra OPTIMAS (*OPTimal TIMing of Anticoagulation After Acute Ischaemic Stroke: a Randomised Controlled Trial*) – tai didelės apimties, perspektyvinis, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas ir dalinai aklas tyrimas. Į jį planuojama įtraukti 3478 asmenis, sergančius NVPV ir patyrusius ūmų insultą. Studijos tikslas – įvertinti, ar anksti (per ≤ 4 dienas – 96 valandas) paskirtas gydymas TGAK yra toks pat veiksmingas arba dar veiksmingesnis už standartinį gydymą (7–14 dieną), siekiant išvengti išeminio insulto pasikartojimo, sisteminės embolijos bei simptominės intrakranijinės kraujosruvos, ir pateikti reikšmingų išvadų dėl TGAK vartojimo saugumo bei efektyvumo ankstyvuojamu periodu [34].

Numatyta, jog šiuo metu vykstantys tyrimai truks iki 2024 metų vidurio arba pabaigos. Kadangi tyrimai kontroliuojami ir atsitiktinių imčių, tikimasi, jog juose bus pateikiama kokybiškų įrodymų bei rekomendacijų dėl TGAK skyrimo laiko.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Antikoaguliacijos inicijavimas po išeminio insulto pacientams, sergantiems nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu, yra labai svarbus dėl išliekančios insulto pasikartojimo bei kraujavimo išsivystymo rizikos. Tačiau dėl tyrimų ir kokybiškų įrodymų trūkumo vis dar nėra žinoma, koks optimalus tiesioginių geriamųjų antikoagulantų skyrimo laikas ir kaip jis turėtų priklausyti nuo paciento būklės sunkumo. Manoma, jog tikslinga pradėti gydymą 3 ar 4 dieną pacientams, patyrusiems lengvą insultą ir mažos apimties (< 1,5 cm) infarktą, 7 dieną patyrusiems vidutinio sunkumo infarktą, o didelės apimties (> 1,5 cm) ir sunkiems insultams gydymą atidėti iki 14 dienos [9]. Tačiau apžvelgus tyrimus ir jų rezultatus, pastebėta, jog tiesioginiai geriamieji antikoagulantai ir ankstesnis jų inicijavimas gali būti susijęs su geresnėmis išeitimis, mažesniu sudėtinių baigčių pasireiškimo ar insulto pasikartojimo dažniu, bet ne visais atvejais sąsaja yra statistiškai reikšminga. Kadangi nėra vieningų išvadų, pateikiamus rezultatus vertinti ir klinikinėje praktikoje taikyti reikėtų atsargiai. Ši apžvalga patvirtina daugumos autorių nuomonę, jog, siekiant nustatyti optimalų gydymo pradžios laiką, reikia atlikti daugiau atsitiktinių imčių tyrimų. Taip būtų galima įvertinti ankstyvos antikoaguliacijos saugumą ir veiksmingumą, o kokybiškas išvadas pritaikyti klinikinėje praktikoje.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Rubiera M, Aires A, Antonenko K, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J* 2022; 7: CVII–CXXXIX.
2. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, et al. Burden of Stroke in Europe. *Stroke* 2020; 51: 2418–2427.
3. Furie K. L., Yaghi S., Khan M. Secondary Prevention of Cardioembolic Stroke. In: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Elsevier, 2022; 932-943.e4.
4. Linz D, Gawalko M, Betz K, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. *The Lancet Regional Health – Europe* 2024; 37: 100786.
5. Klijn CJM, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019; 4: 198–223.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
7. Jatužis D, Rastenyte D, Vilionskis A, et al. Galvos smegenų insulto diagnostikos, gydymo ir profilaktikos metodika. 3rd ed. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2021.
8. Suomalainen OP, Martinez-Majander N, Broman J, et al. Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Epidemiology, Screening, and Prognosis. *J Clin Med* 2024; 13: 30.
9. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2016; 50: E1–E88.
11. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Practical ‘1-2-3-4-Day’ Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants after Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke* 2022; 53: 1540–1549.
12. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, et al. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy after Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation* 2022; 146: 1056–1066.

13. Nishimoto T, Oka F, Okazaki K, et al. Timing of Direct Oral Anticoagulants for Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2022; 31: 106507.
14. Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, et al. Early Initiation of Direct Oral Anticoagulants After Onset of Stroke and Short- and Long-Term Outcomes of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke* 2020; 51: 883–891.
15. Kimura T, Tucker A, Nakagaki A, et al. Anticoagulation Protocol for Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke Associated with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2021; 30: 105893.
16. Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, et al. Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: The RELAXED study. *PLoS One* 2019; 14: 201e0212354.
17. Yu HT, Chen KH, Lin CJ, et al. Evaluation of the timing of using direct oral anticoagulants after ischemic stroke for patients with atrial fibrillation. *Heliyon* 2023; 9: e14456.
18. Fiorelli M, Bastianello S, Von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30: 2280–2284.
19. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, et al. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: A prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2016; 47: 1917–1919.
20. Alrohimi A, Buck B, Jickling G, et al. Early apixaban therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Neurol* 2021; 268: 1837–1846.
21. Frisullo G, Profice P, Brunetti V, et al. Prospective observational study of safety of early treatment with edoxaban in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation (SATES study). *Brain Sci* 2021; 11: 1–8.
22. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc* 2017; e007034.
23. Cappellari M, Carletti M, Danese A, et al. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 393–398.
24. Al Bakr AI, AlOmar RS, Nada MAF, et al. Timing to start anticoagulants after acute ischemic stroke with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2020; 409: 116582.
25. Yaghi S, Trivedi T, Henninger N, et al. Anticoagulation Timing in Cardioembolic Stroke and Recurrent Event Risk. *Ann Neurol* 2020; 88: 807–816.

26. Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2023; 388: 2411–2421.
27. Alrohimi A, Rose DZ, Burgin WS, et al. Risk of hemorrhagic transformation with early use of direct oral anticoagulants after acute ischemic stroke: A pooled analysis of prospective studies and randomized trials. *International Journal of Stroke* 2023; 18: 864–872.
28. Jiang M, Wang C, Zhang Y. Comparison of early and delayed anticoagulation therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2023; 56: 603–613.
29. De Marchis GM, Seiffge DJ, Schaedelin S, et al. Early versus late start of direct oral anticoagulants after acute ischaemic stroke linked to atrial fibrillation: an observational study and individual patient data pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 119–125.
30. Tirumandyam G, Varun G, Mohan K, et al. Early Versus Delayed Oral Anticoagulation in Patients With Acute Ischemic Stroke Due to Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cureus* 2023; 15: e40801.
31. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, et al. Early Apixaban Use Following Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Results of the AREST Trial. *Stroke* 2021; 52: 1164–1171.
32. King B, Lawrence P, Milling Truman J, et al. Optimal delay time to initiate anticoagulation after ischemic stroke in atrial fibrillation (START): Methodology of a pragmatic, response-adaptive, prospective randomized clinical trial. *International Journal of Stroke* 2019; 14: 977–982.
33. Alrohimi A, Jickling G, Jeerakathil T, et al. Protocol for LASER: A Randomized Evaluation and an Associated Registry of Early Anticoagulation With Edoxaban After Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Neurol* 2021; 12: 645822.
34. Best JG, Arram L, Ahmed N, et al. Optimal timing of anticoagulation after acute ischemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): Protocol for a randomized controlled trial. *International Journal of Stroke* 2022; 17: 583–589.

PRIEDAI

1 priedas. Kardioembolinio insulto rizikos vertinimo skalė (CHA₂DS₂-VASc skalė)

RODIKLIS		BALAI
Širdies nepakankamumas	Nėra	0
	Yra	1
Arterinė hipertenzija	Nėra	0
	Yra	1
Amžius	< 65 metai	0
	65 – 74 metai	1
	≥ 75 metai	2
Cukrinis diabetas	Nėra	0
	Yra	1
Išeminis insultas arba PSIP anamnezėje	Ne	0
	Taip	2
Kraujagyslių liga (periferinė arterijų liga, miokardo infarktas, aortos plokštelės)	Nėra	0
	Yra	1
Lytis	Vyras	0
	Moteris	1

Insulto rizikos vertinimas: maža rizika – 0–1 balai; vidurinė rizika – 2–3 balai; didelė rizika – 4–9 balai.

2 priedas. Kraujavimo rizikos vertinimo skalė (HAS-BLED skalė)

RODIKLIS	BALAI	
Arterinė hipertenzija (sistolinis AKS \geq 160 mmHg)	Nėra	0
	Yra	1
Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas	Nėra	0
	Tik kepenų ar inkstų	1
	Kepenų ir inkstų	2
Insultas anamnezėje	Ne	0
	Taip	1
Kraujavimas anamnezėje	Ne	0
	Taip	1
Labilus TNS	Ne	0
	Taip	1
Amžius	< 65 metai	0
	\geq 65 metai	1
Piktnaudžiavimas alkoholiu arba kitų vaistų vartojimas (antiagregantai, NVNU)	Nėra	0
	Tik alkoholis arba vaistai	1
	Alkoholis ir vaistai	2

Kraujavimo rizikos vertinimas: maža rizika – 0–2 balai; didelė rizika – \geq 3 balai.

AKS – arterinis kraujo spaudimas; TNS – tarptautinis normalizuotas santykis; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

3 priedas. Nacionalinių sveikatos institutų (*National Institutes of Health – NIH*) insulto skalė

RODIKLIS	BALAI	
1a. Sąmonės lygis	Budrus , normaliai bendraujantis	0
	Nebudrus , tačiau prižadinas minimaliais dirgikliais ir gali vykdyti paliepiumus, atsakinėti, reaguoti	1
	Nebudrus , kontaktui išlaikyti reikalingi pakartotiniai dirgikliai arba atlieka judesius tik veikiamas stipriais arba skausminiais dirgikliais	2
	Reaguoja tik refleksiniais motoriniais ar autonominiais atsakais, arba visiškai nereaguoja , neišgaunami refleksai	3
1b. Klausimai <i>Paklauskite ligonio, koks dabar mėnuo ir kiek jam metų. Jei yra afazija ar stuporas, vertinimas – 2; jei negali kalbėti dėl intubacijos, oro trachėjinės traumos, sunkios dizartrijos (išskyrus priežastis, susijusias su afazija), vertinimas – 1</i>	Teisingi abu atsakymai	0
	Teisingas vienas atsakymas	1
	Neteisingi abu atsakymai	2
1c. Paliepimai <i>Paprašykite atsimerkti ir užsimerkti, tada sugniaužti ir atgniaužti kumštį neparalyžiuota ranka</i>	Vykdo teisingai abu paliepiumus	0
	Vykdo teisingai vieną paliepimą	1
	Vykdo neteisingai abu paliepiumus	2
2. Žvilgsnis <i>Tiriami tik horizontalūs judesiai. Vertinami valingi arba refleksiniai (okulocefaliniai) akių judesiai, kalorinis mėginys neatliekamas. Jei ligoniui yra konjuguotas akių nuokrypis, kuris gali būti įveikiamas valingais ar refleksiniais akių judesiais, vertinimas – 1. Jei pacientui yra izoliuota periferinė galvinio nervo (III, IV ar VI) parėzė, vertinimas – 1</i>	Normalus	0
	Žvilgsnio parėzė ; vienos ar abiejų akių žvilgsnis yra nenormalus, bet forsuoto akių nuokrypio ar žvilgsnio visiško paralyžiaus nėra	1
	Visiškas žvilgsnio paralyžius arba forsuotas akių nuokrypis, nesikeičiantis atliekant okulocefalinius mėginius	2
3. Akiplotis	Normalus	0

<p><i>Regos laukai (viršutiniai ir apatiniai kvadrantai) tikrinami konfrontacijos būdu, naudojant pasirinktinai pirštų pastebėjimą arba regimąją grėsmę. Jei pacientas žiūri į judančio piršto pusę teisingai, tai gali būti vertinama kaip norma. Jei yra vienpusis aklumas ar enukleacija, vertinamas išlikusios akies akiplotis. Kai yra aiški asimetrija, įskaitant kvadrantanopsiją, vertinimas – 1. Jei yra bet kokios kilmės aklumas, vertinimas – 3</i></p>	Dalinė hemianopsija		1
	Visiška hemianopsija		2
	Abipusė hemianopsija (aklumas, įskaitant žievinį aklumą)		3
<p>4. Veido raumenų funkcija <i>Paprašykite parodyti dantis arba pakelti antakius ir užsimerkti. Vangiai reaguojantiems ar nesuprantantiems ligoniams vertinamas mimikos simetriškumas, reaguojant į skausminius dirgiklius</i></p>	Normalūs simetriški judesiai		0
	Lengva parezė (seklesnė nosies ir lūpų raukšlė, šypsenos asimetrija)		1
	Dalinis paralyžius (visiškas arba dalinis apatinės veido dalies paralyžius)		2
	Visiškas vienpusis arba abipusis paralyžius (ir viršutinės, ir apatinės veido dalies judesių nebuvimas)		3
<p>5. Rankos motorinė funkcija <i>Paprašykite palaikyti paeiliui ištiestas rankas (delnais žemyn), pakeltas 90 laipsnių kampų (sėdint) arba 45 laipsnių kampų (gulint) 10 sek. Pradedama nuo neparalyžiuotos rankos</i></p>	Normali ; nesvyra laikant 10 sek.	K	0
	Ištiestą ranką palaiko , tačiau ranka svyra neišlaikius 10 sek.		1
	Atlieka mažus judesius, įveikdamas sunkio jėgą, tačiau reikiamoje padėtyje rankos stabiliai palaikyti negali		2
	Atlieka tik horizontalius judesius, neįveikdamas sunkio jėgos; ranka krinta	D	3
	Jokių judesių nėra		4
	Neįvertinama (kontraktūros ar amputacija)		UN*
	<p>6. Kojos motorinė funkcija <i>Atliekama tik gulint. Paprašykite palaikyti paeiliui kojas, pakeltas 30 laipsnių kampų nuo</i></p>	Normali ; nesvyra laikant 5 sek.	K
Koją palaiko , tačiau koja svyra neišlaikius 5 sek.		1	

<i>horizontalios plokštumos, 5 sek. Pradedama nuo neparalyžiuotos kojos</i>	Atlieka mažus judesius, įveikdamas sunkio jėgą, tačiau stabiliai palaikyti negali ; koja nukrinta per 5 s.		2
	Atlieka tik horizontalius judesius, neįveikdamas sunkio jėgos; koja tuoj pat krinta	D	3
	Jokių judesių nėra		4
	Neįvertinama (kontraktūros ar amputacija)		UN*
7. Galūnių ataksija	Nėra		0
<i>Tiriama atsimerkus. Atliekami piršto ir nosies bei kelio ir kulno mėginiai abiejose pusėse. Jei galūnė paralyžiuota, nusilpusi arba pacientas nesupranta paliepiimų, laikoma, kad ataksijos nėra (vertinimas – 0)</i>	Vienos galūnės ataksija		1
	Abiejų galūnių ataksija		2
	Neįvertinama (kontraktūros ar amputacija)		3
8. Jutimai	Normalūs		0
<i>Patikrinkite rankų, kojų, liemens, veido jutimus smeigtuku. Prislopintiems pacientams arba esant afazijai, vertinama veido išraiška, reaguojant į dirgiklį, arba galūnės atitraukimas nuo skausmingo dirgiklio. Jei yra koma ar kvadriplegija, vertinimas – 2</i>	Lengva arba vidutinė hipestezija		1
	Sunki hipestezija arba anestezija		2
9. Kalba	Normali ; afazijos nėra		0
<i>Paprašykite apibudinti piešinį, įvardyti daiktus. Tirdami intubuotus ligonius, paprašykite parašyti. Jei yra koma, vertinimas – 3</i>	Lengva arba vidutinė afazija		1
	Sunki afazija		2
	Nebylus arba globalinė afazija		3
10. Dizartriija	Normali		0
<i>Jei manoma, kad dizartrijos nėra, pakanka išklausti pakankamo paciento kalbos fragmento, prašant skaityti ar kartoti žodžius iš sąrašo. Jei yra sunki afazija, galima vertinti artikuliacijos aiškumą spontaninės kalbos metu</i>	Lengva arba vidutinė dizartriija; pacientas suvelia mažiausiai keletą žodžių ir, blogiausiu atveju, jo kalba sunkiau suprantama		1
	Sunki dizartriija; paciento kalba taip suvelta, kad negalima suprasti, nors		2

	afazijos nėra ar ji neryški, arba pacientas nekalba	
	Intubacija arba kitos fizinės kliūtys	UN*
<p>11. Neigimas („neglect“) Naudokite abipusę regimąją arba sensorinę stimuliaciją. Neigimo fenomenų („neglect“) atpažinimui pakankamos informacijos galima gauti atliekant ankstesnius skalės vertinimus. Jei pacientui yra sunkus regos sutrikimas, trukdantis abipusei regimajai vienalaikiai (simultaninei) stimuliacijai, o odos liečiamoji stimuliacija yra normali, laikoma, kad sutrikimo nėra. Regimojo erdvinio neigimo arba anozognozijos buvimas gali būti laikomas sutrikimo įrodymu.</p> <p>Sutrikimu (1 arba 2) laikomi tik tyrimo metu patvirtinami nuokrypiai, kitais atvejais vertinimas – 0</p>	Nėra	0
	Regimosios, taktilinės, klausos, erdvinės ar personalinės (vienos rūšies iš išvardytų) abipusės vienalaikės stimuliacijos įvertinimo sutrikimas	1
	Sunkus vienpusis arba daugiau kaip 1 rūšies abipusės stimuliacijos įvertinimo sutrikimas; neatpažįsta savo rankos arba orientuojasi tik vienoje erdvės pusėje	2
BALŲ SUMA		

UN* – į suminį įvertinimą neįskaitoma; D – dešinė; K – kairė

4 priedas. Rezultatai

Šaltinis	Imties dydis	Antikoagulantų skyrimo laikas	Pirminės vertinamosios baigtys	Rezultatai	Statistinis reikšmingumas
TIMING Oldgren J ir kt., 2022	888	Ankstyvas – ≤ 4d. (n=450) Vėlyvas – 5–10d. (n=438)	Naujas išeminis insultas, simptominis intrasmegeginis kraujavimas arba mirtis dėl visų priežasčių per 90 dienų	Ankstyvoje – 6,89 proc. Vėlyvoje – 8,68 proc.	P = 0,004 P = 0,380
ELAN Fischer U ir kt., 2023	2013	Ankstyvas – per 48 val. arba 6–7d. (n=1006) Vėlyvas – 3–4d., 6–7d. arba 12–14d. (n=1007)	Išeminio insulto pasikartojimas, sisteminė embolija, simptominis intrakranijinis ar masyvus ekstrakranijinis kraujavimas arba mirtis dėl kraujagyslių patologijos per 30 dienų	Ankstyvoje – 2,9 proc. Vėlyvoje – 4,1 proc.	ŠS = 0,70, 95% PI 0,44–1,14
Nishimoto T ir kt., 2022	111	Be HT – 1– 3d. (n=82) HI – 2– 5d. (n=16) PH – 7–10d. (n=13)	Išeminio insulto pasikartojimas per 30 dienų, naujas intrakranijinis kraujavimas, padidėjusi hemoraginė transformacija, susijusi su TGAK vartojimu	HT – 3,6% HI – 6,3% PH – 16,7%	P = 0,121
Mizoguchi T ir kt., 2020	499	Ankstyvas – ≤ 3d. (n=233) Vėlyvas – ≥ 4d. (n=276)	Insultas, sisteminė embolija per 2 metus	Ankstyvoje – 8,9 proc. Vėlyvoje – 10,5 proc.	P = 0,63
Kimura T ir kt., 2021	597	Vidutiniškai 2,60 ± 2,14 dieną	Išeminio insulto pasikartojimas per 90 dienų	Prieš gydymą – 4,7 proc. 14–90d. – 0,8%	P = 0,000128

RELAXED Yasaka M ir kt., 2019	1309	Ankstyvas – mediana 2,9 dienos Vėlyvas – mediana 5,8 dienos	1) Išeminio insulto pasikartojimas ir 2) masyvus kraujavimas per 90 dienių	1) 2,3 proc. 2) 0,8 proc.	1) P = 0,0021 2) P = 0,0369
Yu HT ir kt., 2023	570	Ankstyvas – ≤ 3 dienos Vėlyvas – > 3 dieną	Insultas, PSIP, sisteminė embolija arba mirtis dėl išeminio insulto	≤ 3d. – 6,4 proc. asmens- metų > 3d. – 12,22 proc. asmens-metų	P = 0,22
Gioia L ir kt., 2016	50	Po PSIP – 1–3d. Po išeminio insulto – 2– 6d.	Simptominė HT per 7 dienas	Simptominė HT – 0	
Alrohimi A ir kt., 2021	100	Mediana 2 (IQR 1–6) d.	Simptominė HT per 90 dienų	Simptominė HT – 0	
SATES Frisullo G ir kt., 2021	75	≤ 5 d.	Simptominis kraujavimas per 90 dienių	Nedidelis kraujavimas – 14,7 proc.	
RAF-NOACs Paciaroni M ir kt., 2017	1127	< 3 d. 3–7 d. 7–14 d. ≥14 d.	Išeminio kardiovaskulinio įvykio pasikartojimas, simptominė sisteminė embolija bei simptominis intrasmegeninis ar masyvus ekstrasmegeninis kraujavimas per 90 dienų	Per ≤ 2d. – 12,4 proc. 3–14d. – 2,1 proc. >14d. – 9,1 proc.	P < 0,001

Cappellari M ir kt., 2016	147	Ankstyvas – 1–3d. (n=97) Vėlyvas – 4–7d. (n=50)	1) Intrakranijinis kraujavimas ir 2) pasikartojantis išeminis insultas per 7 dienas	1) 4,8 proc. 2) 0 proc.	
Al Bakr A ir kt., 2020	120	I – 1–6 d. (n=55) II – 7–14d. (n=42) III – po >14d. (n=23)	Išeminio insulto ar PSIP pasikartojimas per 6 mėn.	5 atvejai (4,16 proc.) varfarino grupėje	P = 0,754
Yaghi S ir kt., 2020	1289	0–3d. (n=617) 4–14d. (n=535) >14d. (n=137)	1) PSIP ar pasikartojantis išeminis insultas, 2) sisteminė arterinė embolija, 3) simptominis intrakranijinis arba 4) masyvus ekstrakranijinis kraujavimas per 90d.	130 pacientų (10,1 proc.): 1) 87 atvejai 2) 0 atvejų 3) 20 atvejų 4) 29 atvejai	P = 0,933

HI – hemoraginis insultas, HT – hemoraginė transformacija, IQR – kvartilių skirtumas, PH – parenchiminis kraujavimas, PI – pasikliautinis intervalas,
PSIP – praeinantis smegenų išemijos priepuolis, ŠS – šansų santykis

5 priedas. ECASS I klasifikacija

HEMORAGIJOS KLASIFIKACIJA	RADIOLOGINIS VAIZDAS
HI1	Smulkios petechijos
HI2	Susiliejančios petechijos
PH1	≤ 30 proc. infarkto zonos su vidutiniu masės efektu
PH2	> 30 proc. infarkto zonos su ryškiu masės efektu arba krešulys, stebimas toliau nuo infarkto zonos

HI – hemoraginis infarktas, PH – parenchiminė kraujosruva