

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Marius  
KURMINAS

# Išeminio insulto gydymo mechanine trombektomija rezultatų ir jiems poveikį darančių veiksnių tyrimas

**DAKTARO DISERTACIJA**

Medicinos ir sveikatos mokslai,  
Medicina (M 001)

---

VILNIUS 2020

Disertacija rengta 2015–2019 metais Vilniaus universitete.

**Mokslinis vadovas:**

Prof. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai,  
medicina – M 001).

VILNIUS UNIVERSITY

Marius  
KURMINAS

# Study of Ischemic Stroke Treatment Results Using Mechanical Thrombectomy and of Factors Affecting Them

**DOCTORAL DISSERTATION**

Medicine and Health Sciences,  
Medicine (M 001)

---

VILNIUS 2020

The doctoral dissertation was written at Vilnius University during 2015–2019.

**Academic supervisor:**

Prof. Dr. Dalius Jatužis (Vilnius University, medicine and health sciences, medicine – M 001).

## TURINYS

SANTRUMPOS .....	7
1. ĮVADAS .....	8
1.1. Tiriamoji problema.....	8
1.2. Tyrimo hipotezė .....	12
1.3. Tyrimo tikslas.....	12
1.4. Tyrimo uždaviniai .....	12
1.5. Ginamieji teiginiai.....	13
1.6. Tyrimo naujumas.....	14
2 LITERATŪROS APŽVALGA .....	15
2.1. Išeminis insultas, rizikos veiksniai ir etiopatogenezė.....	15
2.2. Išeminio insulto diagnostika.....	18
2.2.1. Klinikiniai simptomai .....	18
2.2.2. Neurovizualiniai tyrimai.....	19
2.3. Išeminio insulto gydymas intravenine trombolize .....	23
2.4. Išeminio insulto gydymas intraarterine trombolize .....	25
2.5. Išeminio insulto gydymas mechanine trombektomija .....	27
2.6. MTE rezultatus lemiantys veiksniai .....	29
2.6.1. Laikas .....	29
2.6.2. Amžius.....	30
2.6.3. Neurologinė būklė .....	31
2.6.4. Pradiniai neurovizualinių tyrimų duomenys.....	31
2.6.5. Periprocedūriniai veiksniai.....	33
2.6.6. Išeminio insulto gydymas kombinuota terapija (IVT+MTE).....	34
2.7. Literatūros apibendrinimas .....	35
3. METODIKA.....	36
3.1. Įtraukimo į tyrimą protokolas.....	37
3.1.1. Indikacijos MTE procedūrai:.....	37
3.1.2. Kontraindikacijos: .....	38
3.1.3. Stebėjimo protokolas .....	38
3.1.4. Tyrimo imties apskaičiavimas .....	39
3.2. Tiriamieji.....	39
3.3. MTE procedūra.....	42

3.4	Naudoti statistiniai metodai .....	48
4.	REZULTATAI .....	50
4.1	Bendrosios charakteristikos.....	50
4.1.1	Laiko intervalų charakteristika .....	50
4.1.2	Kombinuotos MTE taikymas .....	52
4.1.3	MTE procedūros charakteristika .....	53
4.1.4	Neurologinės būklės (NIH insulto skalė) dinamikos charakteristika.....	54
4.1.5	Pirmosios paros (24 val.) KT charakteristika .....	55
4.1.6	Funkcinės būklės dinamika (mRS skalė) .....	56
4.1.7	Lovadieniai.....	57
4.1.8	Nepageidaujamų įvykių periprocedūrinio ir vėlyvuojų sekimo periodu dažnis.....	58
4.2	Ryšių tarp tiriamųjų nustatymas.....	59
4.2.1	MTE sėkmę lemiantys veiksniai .....	59
4.2.2	MTE sėkmė ir gretutinė patologija.....	60
4.2.3	Kombinuotos terapijos įtaka MTE parametrams.....	64
4.2.4	Kombinuotos terapijos įtaka lovadienių skaičiui.....	65
4.2.5	Kombinuotos terapijos įtaka tiriamųjų neurologinės būklės dinamikai .....	65
4.2.6	MTE sėkmės įtaka neurologinės būklės pokyčiui .....	68
4.2.7	MTE sėkmės įtaka galutiniam išemijos tūriui .....	70
4.2.8	Kombinuotos terapijos įtaka funkicinei būklei (MRS skalė). 71	
4.2.9	Kombinuotos terapijos įtaka funkicinei būklei (MRS skalė) priklausomai nuo trombolitiko dozės .....	72
4.2.10	Kombinuotos terapijos įtaka komplikacijų dažniui .....	74
4.3	Geros klinikinės baigties ryšys su įvairiais į tyrimą įtrauktais požymiais .....	77
5.	REZULTATŲ APTARIMAS.....	92
6.	IŠVADOS.....	97
7.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS .....	98
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	99
9.	PRIEDAI .....	115

## SANTRUMPOS

ASPECTS	Alberta insulto programos ankstyvųjų KT pakitimų skalė (angl. <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i> )
ISK	Intrasmegeninė kraujosruva
IVT	Intraveninė trombolizė
KT	Kompiuterinė tomografija
KTA	Kompiuterinės tomografijos angiografijos režimas
KTP	Kompiuterinės tomografijos perfuzijos režimas
mRS	Modifikuota Rankino skalė (angl. <i>modified Rankin Scale</i> )
MRT	Magnetinio rezonanso tomografija
MRT PW/DWI	Magnetinio rezonanso perfuzijos/difuzijos režimai (angl. <i>Perfusion/Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging</i> )
MTE	Mechaninė trombektomija
NIH	Nacionalinis sveikatos institutas (angl. <i>National Institute of Health</i> )
NIHSS	Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė (angl. <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> )
PH	Parenchiminė kraujosruva (angl. <i>parenchymal haemorrhage</i> )
PV	Prieširdžių virpėjimas
TICI	Perfuzijos laipsnio vertinimo skalė (angl. <i>Thrombolysis in Cerebral infarction</i> )
VMA	Vidinė miego arterija
VSA	Vidurinė smegenų arterija
VULSK	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

# 1. ĮVADAS

## 1.1. Tiriamoji problema

Išeminis insultas yra ūminė galvos smegenų kraujotakos liga, dažnai sukelianti nuolat išliekantį neurologinį deficitą ar mirtį. Kartu tai viena dažniausių ir ekonomiškai nuostolingiausių ligų, ypač vyresnio amžiaus žmonių kategorijoje – pasauliniu mastu ji yra antroji pagal dažnį mirties priežastis tarp vyresnių kaip šešiasdešimties metų asmenų. Lietuvoje 2018 m. užregistruota 21 110 insulto atvejų (TLK-10 I60-I64), iš jų 16 546 buvo išeminiai smegenų insultai (tai sudaro 78% visų insultų). Pasak Higienos instituto, pastaraisiais metais ūminis išeminis smegenų insultas yra viena dažniausių mirties priežasčių. 2017 m. nuo insulto mirė 3267 asmenys (61,25% moterų), iš jų nuo išeminio insulto – 2528 žmonės (tai sudaro 77% visų mirčių nuo šios ligos). Palyginimui, nuo miokardo infarkto 2017 m. mirė 1145 asmenys (50,92% moterų), vadinasi, pacientai dėl insulto miršta beveik 3 kartus dažniau.

Nepaisant didelių investicijų į pirminę prevenciją pastaraisiais dešimtmečiais, sergamumo insultu dažnis pagal amžiaus grupes (*age-standardized*) Europoje didėjo nuo 95 iki 290 / 100 000 per metus. Tik pastaraisiais metais kreivė stabilizavosi ir netgi ėmė leisti žemyn [1]. Apytiksliai 1,1 mln. Senojo žemyno gyventojų patiria insultą kiekvienais metais, prognozuojama, kad dėl populiacijos senėjimo jau 2025 m. ši dalis sudarys 1,5 mln. Epidemiologinės studijos nuolat patvirtina didėjančią išeminio insulto atvejų skaičių jauno amžiaus (<50 m.) žmonių kategorijoje, maždaug vienas iš dešimties šiandien diagnozuojamų yra jauno žmogaus insultas [2]. Skaičiuojama, jog pastaraisiais dešimtmečiais ši dalis pasauliniu mastu didėjo iki 40% [3]. Tai gali būti paaiškinama neurovizualinių tyrimų, ypač MRT difuzijos sekų, progresu, taip pat didėjančiu modifikuojamų rizikos veiksnių (hipertenzija, rūkymas it kt.) bei narkotinių medžiagų vartojimo paplitimu [4]. Nuolat auganti šio vis dar pražūtingo susirgimo socioekonominė našta visuomenei skatina tobulinti neurovizualinių tyrimų algoritmus, analizuoti efektyviausius ir greitai pritaikomus gydymo metodus, leidžiančius žymiai pagerinti išeminį insultą patyrusių pacientų klinikines išėtis.

Išeminis insultas sudaro apie 85% visų insultų ir didžioji jų dalis įvyksta dėl stambios arterijos okliuzijos. Greita, saugi ir efektyvi staiga pažeisto galvos smegenų baseino arterijos rekanalizacija išlieka svarbiausiu rūpimu klausimu šiuolaikiškai gydant insultu sergančius pacientus. Iki 2014 m. pabaigos vienintelis oficialiai rekomenduojamas išeminio insulto gydymas buvo medikamentinis – intraveninė rekombinantinio žmogaus audinių



plazmingeno aktyvatoriaus (IV r-tPA) injekcija iki 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo [5]. Tačiau sisteminio intraveninio gydymo nauda pacientams, sergantiems vidutine ir sunkia išeminio insulto forma, yra ribota, ankstyva rekanalizacija pasiekama tik mažiau nei 30% pacientų su miego arterijos, vidurinės smegenų ar pamatinės arterijos okliuzija [6]. Jau žinoma, kad trombo ilgis ir lokalizacija lemia intraveninės trombolizės (IVT) efektyvumą – kuo stambesnė arterija užsikimšusi ir kuo ilgesnis trombas, tuo mažesnė tikimybė jį ištirpdyti. Trombolitiką injekuojant selektyviai į okliuduotą arteriją, galima pasiekti gerų rezultatų, tai pirmasis patvirtino PROACT II klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamos 180 pacientų, sergančių ūminiu išeminiu insultu dėl vidurinės smegenų arterijos okliuzijos, klinikinės išeitys jau po selektyvios intraarterinės trombolitiko arba heparino injekcijos. Net 40% gerų klinikinių išiečių paskatino dar aktyviau ieškoti agresyvesnės intraarterinio gydymo taktikos [7].

Mechaninė trombektomija (MTE) – santykinai naujas reperfuzinės terapijos metodas, kuriuo siekiama atkurti sutrikusią galvos smegenų kraujotaką, specialiais ištraukikliais ar aspiraciniais kateteriais iš užsikimšusių smegenų arterijų ištraukiant trombus – embolus, sukėlusius galvos smegenų išeminį insultą. Dėl stubinamo metodo efektyvumo, palyginti su konservatyviu gydymu ar netgi IVT, dar šiandien jį galima vadinti revoliuciniu ir papildomais moksliniais tyrimais spręsti iššūkius, susijusius su pacientų atranka, saugumo ir efektyvumo gerinimu bei paslaugos prieinamumu visiems, kuriems jos reikia. Nuo 2015 m. devynios atsitiktinių imčių klinikinės studijos įrodė MTE klinikinę naudą išeminiu insultu būtent dėl stambios arterijos užsikimšimo sergantiems pacientams. Tai buvo itin reikšmingas proveržis, kadangi anksčiau atlikti SYNTHESIS Expansion Trial, IMS-III ir MR RESCUE tyrimai MTE naudos, gydant išeminį insultą po intraveninės trombolizės (ar vietoj jos), neįrodė [8]–[10].

Pirmasis klinikinis tyrimas, patvirtinęs MT naudą – MR CLEAN (angl. *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*) parodė, kad pacientams, sergantiems išeminiu insultu, įvykusiu dėl okliuzijos priekinėje arterinėje galvos smegenų cirkuliacijoje, endovaskulinis gydymas yra efektyvus ir saugus, kai atliekamas per pirmas 6 val. nuo simptomų atsiradimo [11]. Visai neseniai DAWN (angl. *DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo*) publikuoto klinikinio tyrimo [12] rezultatai paskatino Amerikos širdies ir insulto asociacijas (AHA / ASA) atnaujinti gaires – atrinktiems pacientams išplėsti MTE terapinį langą iki 24 valandų. Taigi, pacientų atranka vien pagal laiką nėra racionali, kadangi išeminės širdies vystymuisi didelę reikšmę turi

individualios paciento hemodinaminės savybės (ekstrakranijinių miego arterijų, intracerebrinių kolateralijų būklė, perfuzinis spaudimas bei pažeisto baseino dydis), tik neurovizualiniais tyrimais galima tiksliau nustatyti šerdies ir penumbros (potencialiai gelbėtino smegenų audinio) tūrį ir spręsti dėl rekanalizacijos galimybių.

Dauguma prospektyvinių atsitiktinių imčių studijų naudojo „Alberta“ insulto programos ankstyvųjų KT pakitimų skalę (*Alberta Stroke Program Early CT Score, ASPECTS*) išeminiams pakitimams apibrėžti vidurinės smegenų arterijos (VSA) baseine tam, kad, net ir neturint perfuzijos vaizdų, pagal trombo lokalizaciją iš KTA būtų galima matyti potencialiai gelbėtino audinio kiekį. ASPECTS 6–10 yra klinikinis standartas (pažeista 5 arba 0 iš 10-ties VSA maitinamų zonų) daugelio centrų praktikoje. Problema ta, kad skalė itin įvairuoja priklausomai nuo vertintojo dėl itin subtilių ankstyvos KT pakitimų, taip pat nuo pažeidimo lokalizacijos – pažeidimo balai (zonos) nėra ekvivalentiški klinikiniu požiūriu netgi VSA teritorijoje. Taigi, 7 balai, esant pakitimams pamato branduoliuose ir, pavyzdžiui, dešinėje temporalinėje skiltyje, tie patys balai esant VSA M1 ir, tarkim, M2 segmentų okliuzijai, yra visiškai skirtingos prognostinės reikšmės, todėl tos klinikinės studijos, kurios taikė ypač griežtus neurovizualinių tyrimų (KT, KTA, KTP ar MRT PW/DWI) atrankos kriterijus, pasiekė tikrai didelį gerų klinikinių išėičių procentą. Australų klinikinės studijos EXTEND IA (angl. *Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection*) MTE pacientų grupėje išeminė šerdis negalėjo viršyti 70 ml, penumbros zona turėjo būti ne mažesnė kaip 20%, viso to rezultatas – 71% gerų klinikinių išėičių [13].

Beliaka džiaugtis dėl tų, kuriems pasisekė, tačiau mokslo pasaulyje vis garsiau skamba klausimas: kuris pacientas ar net jų grupė nenusipelno tokio efektyvaus gydymo? Gal tai vyresni pacientai? Gerų klinikinių išėičių (mRS 0-2) dažnis linkęs mažėti su amžiumi, ypač kai jis peržengia 75 metų ribą [14]. Klinikinės studijos kol kas nėra įrodžiusios MTE žalos arba didesnio komplikacijų dažnio vyresniems negu 80 metų pacientams, netgi atvirkščiai – MR CLEAN tyrimo duomenimis, šių pacientų grupėje gerų klinikinių išėičių dažnis didesnis nei jaunesnių [11]. MTE oficialiai nėra kontraindikuotina vyresniems pacientams, tačiau nurodoma, jog būtina atsižvelgti į gretutinius susirgimus ir rimtai svarstyti vyresnių pacientų, kurių kasdienės veiklos funkcijos yra sutrikusios (mRS > 1), tinkamumą šiai procedūrai, kadangi prognozė priklauso ne tik nuo chronologinio asmens amžiaus, bet ir funkcinės būklės iki simptomų atsiradimo. Daugelio tyrimų atrankos kriterijų eilutėje ši amžiaus grupė išskiriama, jai vis dar taikomi griežtesni standartai.

MTE indikuotina visiems pacientams, kuriems nustatyta ūminė stambios priekinės smegenų cirkuliacijos arterijos okliuzija nepriklausomai nuo

simptomų išreikštumo. Tiesa, NIHSS  $\leq 5$  pacientų grupė nebuvo įtraukta į daugelį šių tyrimų (išskyrus MR CLEAN – 15 pacientų), tačiau kitos studijos patvirtina mažai išreikštų pradinių išeminio insulto simptomų koreliaciją su jų leptomeninginių kolateralinių lygiu [15]. Taigi, lengvą neurologinį deficitą (NIHSS  $\leq 5$ ) ir dažnai labilią kliniką stambios arterijos okliuzijos atveju lemia tik gerai išvystytos kolateralės bei sisteminės perfuzijos veiksniai, ir niekas šiandien dar nežino (ar bent jau negali tiksliai vizualizuoti) jų kompensacinių galimybių laipsnio, pavyzdžiui, ūminio išeminio insulto metu staiga sumažėjus arteriniam kraujospūdžiui.

Dar vienas nežinomasis paciento x atrankos algoritmo ir galimos klinikinės išėities kontekste – intraveninės trombolizės (IVT) efektas stambios arterijos okliuzijos atveju. Kai kurioms pacientų grupėms klinikinių tyrimų (MR CLEAN ir EXTEND IA) metu IVT taikant prieš MTE procedūrą pavyko pasiekti pilną arterijos rekanalizaciją, tiesa, labai mažai jų daliai (2,9 ir 3%). Kol kas nėra įrodyta didesnė intrakranijinių kraujosrūvų tikimybė taikant IVT terapiją prieš invazinę procedūrą, tačiau vis dar lieka neaišku, kiek r-tPA injekcija pagerina pažeisto baseino smulkių šakų perfuziją. Manoma, kad esant stambios arterijos okliuzijai IVT tampa prevencine priemone trombo plitimui ar naujų šakelių okliuzijai, kol bus atlikta MTE. Pagal galiojančias rekomendacijas, IVT turi būti taikoma kuo skubiau per pirmas 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo, bet tai neturi vėlinti MTE atlikimo ir MTE atlikimas neturi būti kontraindikacija IVT inicijavimui [16]. Dar tik laukiama randomizuotų klinikinių tyrimų (SWIFT DIRECT ir MR CLEAN-NO IV), lyginančių tiesioginės ir kombinuotos MTE gydymo taktikas, rezultatų. Visai neseniai publikuoto randomizuoto klinikinio tyrimo duomenimis – jame buvo lyginamos tik IVT tinkamų pacientų klinikinės išėitys – tiesioginė MTE nenusileidžia kombinuota terapija gydytų pacientų rezultatams [17]. Intensyvėja autoritetinių mokslininkų diskusijos šia tema. Retrospektyvių tyrimų bei metaanalizių duomenimis, hipotetiniai kombinuotos MTE terapijos pranašumai nėra įrodyti [18]. Tik viena jų teigia, kad IVT+MTE pacientai turėjo geresnes kliniškines išėitis, mažesnę mirtingumo dažnį, didesnę sėkmingų rekanalizacijų dažnį, o simptominių intrasmeninginių kraujosrūvų (sISK) dažnis nesiskyrė, palyginti su tiesioginės MTE grupe [19]. Kol kas kombinuota terapija nėra reglamentuota, kiekvienas centras ją interpretuoja savaip, taigi, net ne visi tos grupės pacientai iš tiesų gauna pilną trombolitiko dozę. Daugelis centrų nenutraukia r-tPA infuzijos ir MTE metu, o kai kurie tęsia ją netgi po sėkmingos stambios arterijos rekanalizacijos. Spėjama, kad tai gali gelbėti mikroembolų išstipdymui, smulkių žievės arterijų perfuzijai. Mes, kaip ir dalis Europos centrų, trombolitiko infuziją nutraukiame prieš pat

arterijos punkciją [20]. Taigi, r-tPA dozės klausimas kombinuoto reperfuzinio gydymo atveju kol kas yra beveik neliesta ir tikslingai netyrinėta tema.

Išeminis galvos smegenų insultas yra multietiotologinė, žaibiškai progresuojanti, multidisciplininio gydymo sprendimų reikalaujanti liga, kurios klinikinės išeitys priklauso nuo daugybės veiksnių. MTE – naujas, labai efektyvus gydymo metodas, kurio poveikis pacientų būklei kinta priklausomai nuo individualių ir sisteminių veiksnių, daugelis jų dar yra mokslinės analizės stadijos, ką jau kalbėti apie skirtingų reperfuzinių metodų (IVT ir MTE) tarpusavio kombinacijų įtaką. Pridėtinė IVT vertė pacientams, gydomiems MTE dėl stambios arterijos okliuzijos, iki šios dienos yra viena kontroversiškausių išeminio insulto gydymo temų.

## 1.2 Tyrimo hipotezė

Mechaninė trombektomija yra efektyvus ir saugus gydymo metodas išeminiu insultu dėl arterijos okliuzijos priekiniame galvos smegenų baseine sergantiems pacientams, klinikinės jo išeitys priklauso nuo daugelio veiksnių ir jų kombinacijos, taip pat nuo intraveninės trombolizės naudojimo: net ir nedidelė (bolius) intraveninio trombolitiko dozė gerina neurologinės būklės dinamiką, klinikinės išeitis po mechaninės trombektomijos be reikšmingo intrasmegeinių kraujosruvų dažnio padidėjimo.

## 1.3 Tyrimo tikslas

Įvertinti išeminiu insultu sergančių pacientų gydymo mechanine trombektomija rezultatus ir jiems įtaką darančius veiksnius.

## 1.4 Tyrimo uždaviniai

- 1) Įvertinti pacientų rizikos veiksnių, demografinių rodiklių bei funkcinės būklės įtaką gydymo mechanine trombektomija rezultatams.
- 2) Įvertinti kombinuotos (angl. *bridging*) terapijos poveikį pacientų, gydytų mechanine trombektomija dėl ūminio išeminio insulto priekinės cirkuliacijos baseine, klinikinėms išeitims.
- 3) Įvertinti išeminio insulto gydymo MTE efektyvumui poveikį galinčius turėti veiksnius:
  - a) laiką nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į gydymo įstaigą, neurovizualinių tyrimų atlikimo ir įvertinimo, taip pat iki MTE pradžios bei rekanalizacijos;

- b) morfologinius radiologinius galvos smegenų pokyčius (išeminio galvos smegenų baseino plotas – ankstyvieji išeminiai pakitimai pagal ASPECTS skalę, arterijos okliuzijos vieta), nustatytus pasitelkiant neurovizualinius radiologinius tyrimo metodus (natyvinę kompiuterinę tomografiją (KT), KT angiografijos (KTA) bei perfuzijos (KTP) režimus);
  - c) išeminio insulto kliniškes charakteristikas (neurologinio deficito sunkumas pagal NIH (Nacionalinis sveikatos institutas, angl. *National Institute of Health*) insulto skalę;
  - d) periprocedūrinius veiksmus: taikytą anesteziją, intraveninės trombolizės dozę, mechaninės trombektomijos atlikimui taikytas priemones – balioninį okliuzinį kateterį, trombektominių sesijų skaičių, pirmosios sesijos sėkmę, rekanalizacijos laipsnį pagal TICI (angl. *Thrombolysis in cerebral infarction*) perfuzijos skalę.
- 4) Įvertinti ankstyvuosius ir vėlyvuosius šio gydymo metodo rezultatus bei galimas komplikacijas:
- a) funkcinės būklės įvertį pagal modifikuotą Rankino skalę (mRS) praėjus 90 d. po procedūros;
  - b) okliuzijos baseino rekanalizacijos laipsnį pagal TICI skalę;
  - c) neurologinės būklės dinamiką pagal NIH skalę po 2 ir 24 val. nuo MTE;
  - d) komplikacijų dažnį.

### 1.5 Ginamieji teiginiai

1. Mechaninės trombektomijos kliniškes išeitys priklauso ne tik nuo periprocedūrinių veiksmų, bet ir nuo pacientų demografinių rodiklių, gretutinių susirgimų.
2. Mechaninės trombektomijos sėkmės (TICI 2b-3) atveju pacietų neurologinė būklė gerėja žymiai sparčiau nepriklausomai nuo IVT taikymo.
3. Mechaninės trombektomijos taikymas be intraveninės trombolizės yra saugus ir efektyvus gydymo metodas išeminiu insultu dėl arterijos okliuzijos priekiniame galvos smegenų cirkuliacijos baseine sergantiems pacientams.
4. Kombinuotos terapijos (IVT+MTE) taikymas yra saugus intrasmegeinių kraujosruvų išsivystymo atžvilgiu visiems tiriamiesiems nepriklausomai nuo intraveninio trombolitiko dozės.

## 1.6 Tyrimo naujumas

MTE yra santykinai naujas ir sparčiai augantis ūminio išeminio insulto specializuoto reperfuzinio gydymo metodas pasaulyje, tačiau jo taikymo gairės nuolat kinta atsižvelgiant į publikuojamų tyrimų rezultatus. Tik 2015 m. (mūsų tyrimo inicijavimo metais) MTE tapo oficialiai rekomenduojamu išeminio insulto gydymo metodu esant stambios arterijos okliuzijai. Daug papildomų veiksnių, galinčių turėti įtaką išeminiu insultu sirgusių ir gydytų MTE pacientų klinikinėms išeitims, lieka nenagrinėti. Kiekvienas specializuotas išeminio insulto gydymo centras taiko savo metodiką, atsižvelgdamas į regiono ypatumus, finansinę padėtį ir technines galimybes atlikti tiek diagnostikos, tiek pačias MTE procedūras išeminiu insultu sergantiems pacientams. Lietuvoje skirtingų veiksnių įtaka pacientų, gydytų MTE dėl išeminio galvos smegenų insulto priekiniame baseine, klinikinėms išeitims plačiau nenagrinėtas, nėra publikuota jokių mokslinių tyrimų.

Šio tyrimo, analizuojančio kombinuotos MTE taikymą išeminiu insultu sergantiems pacientams dėl arterijos užsikimšimo priekiniame galvos smegenų baseine, naujumą ir išskirtinumą apibūdina:

1. Tyrimo inicijavimo metu nebuvo nė vieno publikuoto prospektyvinio tyrimo, nagrinėjančio galimą pridėtinę IVT naudą MTE gydytiems pacientams, ir tik 2018 m. pabaigoje publikuota prospektyviaja metodika rinktų duomenų analizė parodė statistiškai nereikšmingą gerų klinikinių išiečių (mRs 0-2) santykį kombinuotos terapijos naudai (IVT+MTE (n=523, 53,6%), tiesioginė MTE (n=222, 41,8%), koreguotas šansų santykis (ŠS) 1,61 (95% pasikliauties intervalas (PI) 1,29 – 2.01) [21].
2. Vienintelis neseniai publikuotas atsitiktinių imčių (randomizuotas) klinikinis tyrimas kombinuotos MTE tema neparodė gydymo kombinuota terapija pranašumo, palyginti su tiesioginės MTE metodika [17]. Šiuo metu kiti (SWIFT DIRECT ir MR CLEAN-NO IV) daugiacentriniai klinikiniai tyrimai dar randomizacijos fazės.
3. Pasaulinėje literatūroje nėra publikuotų tyrimų, nagrinėjančių skirtingos r-tPA dozės įtaką kombinuota MTE terapija gydytų pacientų klinikinėms išeitims ir komplikacijų dažniui. Japonija yra vienintelė šalis, rekomenduojanti mažesnę (0,6 mg/kg) suminę IVT r-tPA dozę išeminiu insultu sergantiems pacientams dėl rasinių fibrinolizės sistemos skirtumų [22]. Paskutinės Azijoje atliktų studijų apžvalgos išvadose teigiama, kad mažesnės suminės dozės IVT grupėje buvo gerokai daugiau pacientų,

taip ir nepasiekusių funkcinės nepriklausomybės, tiesa, sISK dažnis buvo mažesnis [23].

## 2 LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1 Išeminis insultas, rizikos veiksniai ir etiopatogenezė

Išeminis insultas – ūminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, pasireiškiantis židininiais neurologiniais simptomais, įvyksta dėl smegenis maitinančios arterijos užsikimšimo ir sudaro apie 80–90% visų insultų. Hemoraginis insultas įvyksta dėl smegenis maitinančios arterijos (intrasmegeninė kraujosruva) ar aneurizmos plyšimo (subarachnoidinė hemoragija (SAH)).

Kitaip nei miokardo infarkto atveju, kai beveik visada arterijos okliuzija įvyksta dėl vainikinės arterijos aterosklerozinių pakitimų, išeminio insulto rizikos veiksnių identifikavimas daug sudėtingesnis, kadangi tai yra daugiaveiksnių etiologijos liga. Priklausomai nuo okliuzijos mechanizmo išeminis insultas skirstomas į embolinį ir į trombozinį. Iš tikus emboliniam insultui, kraujo krešulys (embolas) dažniausiai formuojasi širdies ertmėse (vožtuvų protezai, PV, širdies trombai, dilatacinė kardiomiopatija, neseniai persirgta miokardo infarktas ar intrakardiniai šuntai) ir su srove galvos smegenis maitinančiomis arterijomis nukeliauja į smegenis, visiškai blokuoja arterinę kraujotaką. Krešuliui (trombui) formuojantis smegenis maitinančios arterijos spindyje dėl plyšusios aterosklerozinės plokštelės arba kai arterijos sienelė yra labai pažeista gausių riebalinių, cholesterolio sankauptų ir užkimšusi arterijos spindį, įvyksta trombozinis insultas. Papildomai išskiriami lakūninis (dėl lipohialinozės pažeidžiama labai smulki maitinanti arterija) arba kitos etiologijos išeminis insultas (dėl disekacijos, vaskulito ar specifinių genetinių veiksnių įvykęs arterijos užsikimšimas) [24].

Insulto rizikos veiksniai yra paciento ar populiacijos savybės, lemiančios didesnę insulto pavojų, jo efektyviam mažinimui svarbu identifikuoti modifikuojamus rizikos veiksnius, tokius kaip arterinė hipertenzija, rūkymas, cukrinis diabetas, prieširdžių virpėjimas, dislipidemija, antsvoris ir metabolinis sindromas, taip pat alkoholio, psichoaktyvių medžiagų vartojimas, uždegimas ir infekcija. Nemodifikuojamų rizikos veiksnių grupei priskiriama vyresnis amžius, lytis, rasė ir paveldimumas.

Nemodifikuojami veiksniai:

Insulto dažnis su amžiumi tik didėja, kiekvienas dešimtmetis po 55-erių insulto riziką padvigubina. Vidutinis išeminiu insultu sirgusių pacientų

amžius 69,2 metai. Paskutiniųjų tyrimų duomenimis, išeminio insulto dažnis 20–54 metų amžiaus grupėje padidėjo trečdaliu – nuo 12,9 % 1993 / 1994 m. iki 18,6% 2006 metais [25].

Lyties įtaka išeminio insulto dažniui priklauso nuo amžiaus. Jaunesnio amžiaus moterys linkusios dažniau sirgti insultu nei vyrai, o sulaukus vyresnio amžiaus reliatyvi rizika didesnė tarp vyrų [26]. Padidėjusi insulto rizika jaunoms moterims siejama su nėštumu, taip pat su kontraceptinių hormoninių preparatų vartojimu. Absoliučiais skaičiais moterys patiria daugiau insulto atvejų dėl ilgesnės gyvenimo trukmės.

Afroamerikiečiams insulto rizika yra du kartus didesnė, palyginti su baltaodžiais, taip pat ir jų mirtingumas nuo insulto didesnis. REGARDS (angl. *Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke*) klinikiniame tyrime pažymima, kad viena iš rasinių skirtumų priežasčių galėtų būti didesnė insulto rizikos veiksnių, tokių kaip hipertenzija, nutukimas ir diabetas, paplitimas tarp afroamerikiečių [26]. Šie rizikos veiksniai nepilnai paaiškina stebimus rasinius insulto pasireiškimo dažnio skirtumus, manoma, kad reikėtų atsižvelgti ir į ligos socialinius, kalbinius bei genetinius veiksnius. Taip pat pabrėžiama insulto prevencijos svarba, ypač mažumų grupėms – sąsaja tarp minėtos rasės ir insulto, nors ir stipri kalbant apie atsitiktinį insultą, nepasireiškia, kai kalbama apie pakartotinius atvejus [28].

Modifikuojami rizikos veiksniai:

Hipertenzija – vienas svarbiausių modifikuojamų rizikos veiksnių, stipriai tiesiogiai koreliuojantis su insulto rizika. INTERSTROKE (angl. *Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries*) klinikinio tyrimo duomenimis, tai buvo svarbiausias insulto rizikos veiksnys, vartojant hipertenzijos apibrėžimą, kuris apėmė tiek hipertenzijos istoriją, tiek bent iki 160 / 90 mm Hg padidėjusį kraujospūdį; populiacijos priskirtina rizika arba insultų dalis, susijusi su hipertenzija, buvo 54% [29].

Cukrinis diabetas yra nepriklausomas rizikos veiksnys, susirgus juo – insulto rizika padvigubėja. Diabetu sergantys pacientai dažniausiai yra jaunesni tarp patyrusiųjų išeminį insultą [30].

Prieširdžių virpėjimas jau senai pripažįstamas svarbiausiu išeminio insulto rizikos veiksniumi, turinčiu vis didesnę įtaką populiacijai senstant. Per pastaruosius dešimtmečius su PV susijusių išeminio insulto atvejų patrigubėjo [31]. Pacientams su PV išeminio insulto rizika didėja 3–5 kartus. Pastaruoju metu nemažai klinikinių tyrimų nagrinėja PV ir išeminio insulto sąsajas, kurios, tyrėjų nuomone, yra daug sudėtingesnės, nei anksčiau manyta. Vis dėlto siekiant prevencijos tikslų stengiamasi laikytis pradinės nuostatos (su amžiumi susiję sisteminiai kraujagyslių pakitimai – ritmo sutrikimai), kadangi



jos laikantis matoma galimybė sumažinti išeminio insulto dažnį 10% pasauliniu mastu [32].

Insulto rizikos ir dislipidemijos ryšys kompleksinis. Bendrojo cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas sąlygoja didesnę išeminio insulto riziką, o cholesterolio, esančio mažo tankio (MTL) lipoproteinų sudėtyje, padidėjimas tą riziką mažina [33]. Remiantis kai kuriais tyrimais, bendrojo cholesterolio kiekis atvirkščiai proporcingas hemoraginio insulto rizikai. Vienos pagrindinių prevencinių priemonių – statinų terapijos poveikio populiacijos tyrimais nustatyta, kad jų vartojimas mažina riziką sirgti insultu be reikšmingai padidėjusios rizikos hemoragijų išsivystymui [34]. Santykinai nedidelis ISK dažnio pokytis išeminio insulto ir kt. išeminių įvykių mažėjimo kontekste laikomas pateisinamu.

Aktyvus gyvenimo būdas susijęs su AKS, cukrinio diabeto rizikos ir antsvorio mažėjimu. Drauge mažėja rizika sirgti išeminiu insultu, mirtingumas nuo širdies kraujagyslių sistemos ligų bei insulto [35]. Sveikos mitybos įpročiai mažina išeminio insulto rizikos veiksnių, tokių kaip cukrinis diabetas, AKS ir dislipidemija, poveikį. Viduržemio jūros ar vaisių ir daržovių gausi dieta mažina išeminio insulto riziką. INTERSTROKE tyrimo duomenimis, didesnė insulto rizika susijusi su juosmens – klubų apimties padidėjimu, o ne su kūno masės indeksu (KMI).

Alkoholio vartojimo ir insulto rizikos priklausomybės kreivė nėra tiesi: mažos ir vidutinės dozės jos nedidina, bet didelės susijusios su padidėjusiu išeminio insulto pavojumi. Hemoraginio insulto rizika didėja netgi vartojant mažas alkoholio dozes [36]. Narkotinių medžiagų, tokių kaip kokainas, heroinas, amfetaminai ir ekstazis, vartojimas susijęs su padidėjusia išeminio ir hemoraginio insulto rizika. Rūkymas lieka vienu pagrindinių insulto rizikos veiksnių. Nustatyta, kad vienas pakmetis kone padvigubina insulto riziką, taip pat skaičiuojama, kad net 15% mirčių nuo insulto yra sąlygotos būtent šio žalingo įpročio. Pasyvus rūkymas insulto riziką didina 30% [37].

Būtina pabrėžti, kad galvos smegenų insulto etiopatogenezės suvokimas, aterosklerozės ir kitų rizikos veiksnių įvertinimas, savalaikis diagnostinių ir korekcijos priemonių taikymas iš esmės padeda išvengti galvos smegenų išeminio susirgimo. Ūmiai susirgus būtina greita ir tiksli diagnostika optimalios gydymo taktikos parinkimui siekiant mažinti ligonių mirtingumo ir invalidumo tikimybę.

## 2.2 Išeminio insulto diagnostika

### 2.2.1 Klinikiniai simptomai

Insulto diagnozė turi būti įtarta staiga atsiradus židininei neurologinei simptomatikai. Išeminio insulto ir intrasmeginės kraujosruvos klinikinė išraiška yra panaši, nors pykinimas, vėmimas, galvos skausmas ir staigus paciento sąmonės sutrikimas dažniau pasitaiko intrasmeginės kraujosruvos atveju.

Įprasti insulto požymiai ir simptomai yra staigus bet kurio iš šių reiškinių atsiradimas:

- a) vienos kūno pusės ar rankos, kojos nusilpimas arba (retais atvejais) tetraparezė;
- b) vienos kūno pusės jutimų sutrikimas;
- c) regėjimo sutrikimas viena akimi arba akipločio sutrikimas;
- d) veido asimetrija, dažniausiai tik apatinės dalies;
- e) afazija, apraksija, dizartrija;
- f) pusiausvyros sutrikimas.

Nors išvardyti simptomai gali atsirasti po vieną, dažniau jie pasireiškia kartu.

Žvelgiant iš specializuoto gydymo perspektyvos, ypač svarbus minėtų simptomų pasireiškimo laikas, arba laikas, kada paskutinį kartą pacientas matytas sveikas. Deja, vidutinis laikas nuo simptomų pasireiškimo iki priėmimo skyriaus JAV yra nuo 4 iki 24 valandų [38]. Nemaža dalis insultų pasireiškia pacientams miegant, taip prarandama skubios diagnostikos galimybė iki jiems prabundant (šis reiškinys žinomas kaip *wake-up stroke*). Taip pat nemaža dalis pacientų dėl minėtų neurologinių simptomų tampa neveiksnūs ir negali išsikviesti pagalbos. Kita vertus, vis dar didelė visuomenės problema, kad patys pacientai ir jų artimieji nepažįsta insulto simptomų.

Pacientui pabudus su neurologiniais insulto simptomais, jų pradžios laikas apibrėžiamas kaip laikas, kai pacientas paskutinį kartą buvo matomas sveikas. Taip pat dažnai gali prireikti šeimos narių, bendradarbių ar pašalinių asmenų pagalbos siekiant tiksliai nustatyti simptomų pradžios laiką, ypač dėl dešiniojo galvos smegenų pusrutulio išemiją lydinčio neglekto ar kairiojo pusrutulio išemijos su afazija.

## 2.2.2 Neurovizualiniai tyrimai

Išeminio insulto diagnostikos grandinėje neurovizualiniai tyrimai neretai lieka svarbiausi patvirtinant šią klinikinę diagnozę. Laiko aspektu išskiriamos ūmi (pirmosios 24 val.), poūmė (1–5 dienos) ir lėtinė (savaitės) išeminių pakitimų fazės. Naujausia ir šiuo metu labiausiai nagrinėjama superūmi insulto fazė (pirmosios 6 val. nuo simptomų pasireiškimo) [39].

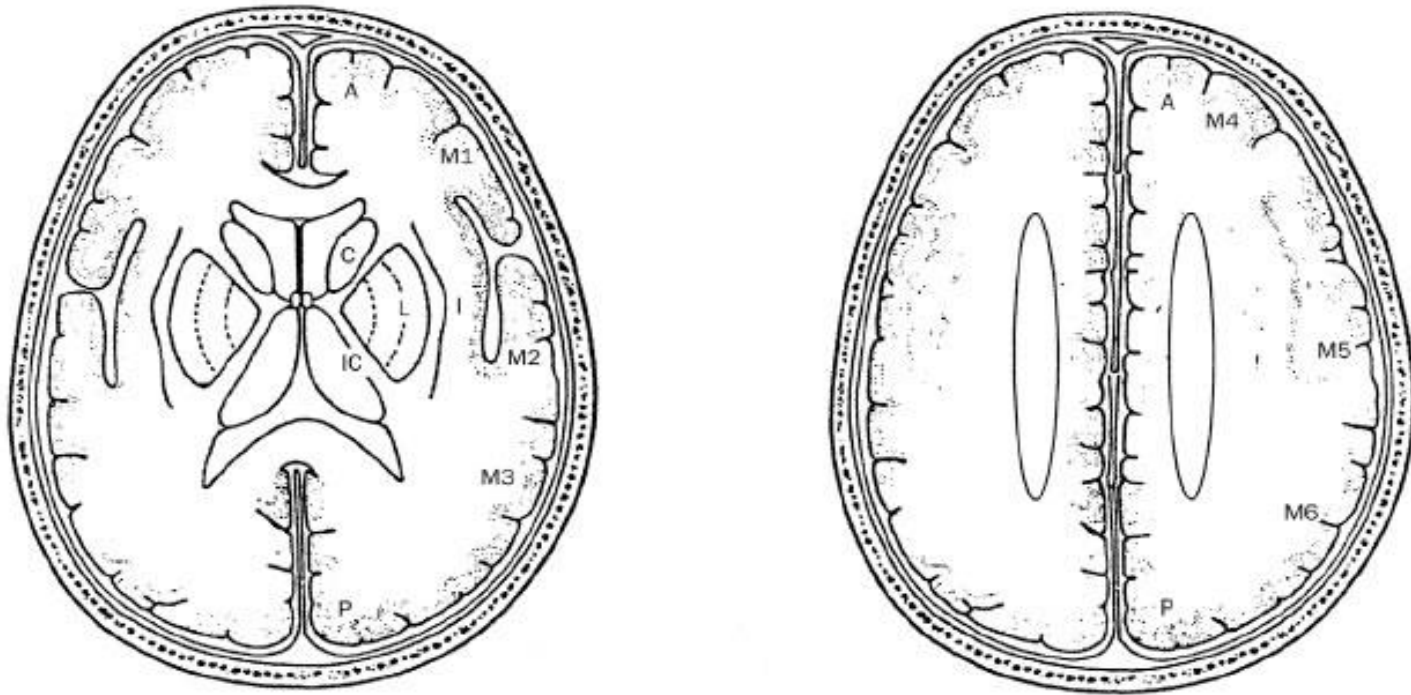
Pagrindiniai neurovizualinių tyrimų uždaviniai:

- a) išemijos ir hemoragijos diferencijavimas;
- b) galvos smegenų pažeidimo lygio (negrįžtami pakitimai) ir potencialių komplikacijų (vidurio struktūrų poslinkis, kamieno strigimas) įvertinimas;
- c) gyvybingų, potencialiai grįžtamų galvos smegenų išeminių pakitimų (penumbros) verifikavimas;
- d) kliniškai į insultą panašių būklių (navikai, hematomos) atmetimas.

Paskaičiuota, kad išeminio insulto atveju dėl stambios arterijos okiuzijos vidutiniškai prarandama 1,9 milijono neuronų, 13,8 milijardai sinapsių ir 12 kilometrų aksonų [40]. Itin svarbu taikyti naujausius ir moderniausius tyrimo metodus ir kuo skubiau imtis veiksmų pažeistos srities kraujotakai normalizuoti. Kompiuterinė tomografija (KT) vienareikšmiškai yra plačiausiai prieinamas ir santykinai greičiausias ūminio išeminio insulto tyrimo metodas.

KT yra pirmo pasirinkimo tyrimas galvos smegenų hemoragijos ekskliudavimui įtariant išeminį insultą. Greitu ir plačiai prijamu nekontrastiniu KT tyrimu galima diferencijuoti įvairių stadijų išeminius galvos smegenų parenchimos pakitimus. Svarbiausia, net ir nelabai stabilų pacientų skenavimas yra saugus ir greitas. Ūmios, arba citotoksinės, edemos fazės pakitimai itin subtilūs, jie dar apibrėžiami kaip „ankstyvi išeminiai“ pakitimai, arba „superūmūs“. Tyrimų duomenimis, skenuojant <1mm pjūviais jie aptinkami 65% atveju per pirmas 6 valandas. [41] Dėl intraląstelinės edemos KT vaizduose matyti baltosios ir pilkosios medžiagų ribos, arba diferenciacijos praradimas, žievės vingių palyginimas, kadangi vandens kiekiui padidėjus 1%, smegenų tankis mažėja 2,5 HV (Haunsfieldo vienetų) [42]. Bekontrastės KT metu iki 41% atvejų galima išvelgti hiperdensinės VSA požymį – didesnio tankio kraujagyslės segmentą dėl joje esančio trombo [44]. Pamato branduolių ribų išnykimas ir salos žievės diferenciacijos praradimas taip pat yra ankstyvieji išeminio insulto požymiai. Visų jų kiekybiniam įvertinimui naudojama *Alberta* insulto programos ankstyvųjų KT pakitimų skalė (ASPECTS).

ASPECTS – topografinė išeminių galvos smegenų pakitimų skalė. Standartinės KT aksialiniais pjūviais (pamato branduolių ir supraganglijiniame lygyje) VSA teritorija dalijama į 10 regionų. 7 balai skiriami žievės regionams ir 3 požievio struktūroms (pamato branduoliams). Stebint išeminius pakitimus tam tikrame regione, balas atimamas. VSA teritorija be išeminių pakitimų – tyrimas vertinamas 10 balų, o matant išemijos pažeistą visą VSA teritoriją, tyrimas atitinkamai turi būti įvertintas 0 balų.



**Pav. 1.** M1 = priekinė VSA žievė, M2 = VSA žievė lateraliau salos M3 = užpakalinė VSA žievė, M4, M5, M6 yra viršutinė, šoninė ir užpakalinė VSA žievės teritorijos aukščiau atitinkamų M1, M2, M3  
 C = uodeguotasis branduolys, L = lęšinis branduolys, IC = vidinė kapsulė, I = salos žievė.

KT papildžius greita kontrastinės medžiagos injekcija vizualizuojamos net ir smulkiausios kraujagyslės. Pasitelkus KTA tiksliai identifikuojama okliuzijos ar stenozės vieta, taip pat labai pravartu viso kraujagyslinio medžio įvertinimui, tiksliam endovaskulinės prieigos parinkimui, jei nusprendžiama atlikti MTE.

Stebint kontrastinės medžiagos tėkmės pokyčius tam tikrame smegenų tūrio vienetu, laiką tarp arterinės ir veninės fazių, galima identifiкуoti ir kiekybiškai įvertinti hipoperfuzijos ir jau nebegrįžtamų pakitimų zonas. KT perfuzija (KTP) – daug jautresnis tyrimo metodas ankstyviesiems smegenų išemijos požymiams identifiкуoti, palyginti su bekontraste KT. Kliniškai KTP svarbus penumbros identifiкуavimui, kuomet stebimas pailgėjęs kontrastinės medžiagos tranzito smegenų parenchima laikas, vidutiniškai sumažėjusi kraujo tėkmė, tačiau normalus ar netgi didesnis bendras kraujo tūris pažeistoje smegenų srityje. Specialiais algoritmais sudaromi spalviniai, akiai patogūs galvos smegenų perfuzijos žemėlapiai. KTP interpretavimą gali apsunkinti tokios būklės kaip vazospazmas, traukuliai, stenozės ar seni išeminiai pakitimai [44]. Nepaisant to, šis tyrimo metodas įgyja vis daugiau svarbos pacientų atrankai, KTP specifika (smegenų tankio pokytis dėl kontrastinės medžiagos tėkmės) leidžia automatizuoti vertinimo procesą sykiu mažinant skirtingų tyrėjų atsakymų variabilumą. JAV maisto ir vaistų administracijos tarnyba (FDA) 2019 m. patvirtino RAPID neurovaizdinimo platformą pacientų, sergančių ūminiu insultu dėl stambios arterijos okliuzijos priekinės galvos smegenų cirkuliacijos baseine, atrankai. Taip tikimasi optimizuoti vaizdų vertinimą ir atsakymo dėl paciento tinkamumo MTE sulaukti sparčiau. Tada, kai išeminės šerdies plotas užima beveik visą okliuduotos arterijos baseiną ir yra tik labai menka penumbros zona arba ji tėra periferinė, MTE kontraindikuotina dėl santykinai didesnės hemoragijos tikimybės bei mažai tikėtinos geros klinikinės išeities [45].

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra žymiai jautresnis tyrimas ankstyviems išeminiams pakitimams identifiкуoti ir panašaus jautrumo hemoragijoms atmesti, palyginti su KT [46]. Multimodalinė (skirtingų sekų) MRT suteikia galimybę detalai vizualizuoti kraujagyslių anatomiją naudojant difuzijos ir perfuzijos (DWI ir PWI) režimus daug jautriau ir specifiskiau, nei KT identifiкуoti į insultą panašias būkles. Pilnas MRT protokolas trunka apie 20 min., dar apie 10 paciento pozicionavimas, duomenų apdorojimas [47]. Pastaruoju metu klinikinėje praktikoje taikomi sutrumpinti MRT skenavimo protokoliai (iki 7 min.), suteikiantys visą reikalingą informaciją tolesnės gydymo taktikos parinkimui. Pagrindinis MRT privalumas – jonizuojančios spinduliuotės nebuvimas, tačiau pats tyrimas ne toks prieinamas, brangesnis, kai kuriems pacientams nemalonus dėl pasireiškiančios uždaru patalpų

baimės, kontraindikuotinas turintiems feromagnetinių implantų, taip pat pacientams su kardiostimuliaciniais (jų specialiai tam neparuošus).

Pasitelkus konvencinę MRT matomi ankstyvi išeminiai pakitimai: hiperintensinis baltosios smegenų medžiagos signalas T2, ar FLAIR (angl. *Fluid-attenuated inversion recovery*) sekose; morfologiškai pakitimai panašūs į KT: baltosios ir pilkosios medžiagos diferenciacijos praradimas, smegenų vingių palyginimas ir intravaskulinio signalo pokyčiai dėl jame esančio trombo. DWI sekose matomi labai ankstyvi išeminiai pakitimai – difuzijos restrikcija (intraštelinio vandens protonų laisvo judėjimo ekstraceliuline kryptimi sutrikdymas dėl citotoksinės edemos). DWI pakitimai patys ankstyviausi ir jei jie dar nematomi kitose sekose, tai geras ženklas – pakitimai gali būti grįžtami. Tai verifikuoti galima injekavus kontrastinio prepatato ir skenuojant perfuzijos (PWI) režimu sekant gadolinio jonų judėjimą smegenų tūrio vienetu. MRT su DWI tampa auksiniu standartu ankstyvųjų išeminių pakitimų vertinimui, naudojant naujas technologijas, tyrimas tampa vis mažiau jautrus judesio artefaktams, o pati seka trunka iki kelių minučių. Jautrumas ir specifiskumas atitinkamai 100% ir 86% [48].

Galvos smegenų KT lieka pirmojo pasirinkimo tyrimo metodu daugelyje insulto centrų, kadangi pilnai tenkina trombolitinės terapijos reikalavimus (atmesti hemoragiją ir atitikti įtraukimo kriterijus), taip pat jis itin plačiai prieinamas. MRT dėl savo privalumų – DWI jautrumas itin ankstyviems išeminiams pakitimams, geresnis anatomicinis minkštųjų audinių vaizdinimas, mažesnis jautrumas kauliniams artefaktams (užpakalinio baseino insultams) kai kuriuose superspecializuotuose insulto centruose vis labiau vertinamas. Naujomis MRT metodikomis tampa įmanoma kiekybiškai įvertinti kraujo smegenų barjero pažeidimus (padidėjusį pralaidumą) ir atitinkamai identifikuoti pacientus, kurie turi didesnę hemoraginės transformacijos riziką po IVT [49]. Visų neurovizualinių tyrimų pažanga, tikėtina, ateityje pakeis IVT taikymo kriterijus pereinant prie individualiais vaizdinimo rezultatais grindžiamo gydymo, nepaisant dabar griežtai taikomos laiko ribos.

### 2.3 Išeminio insulto gydymas intravenine trombolize

Pirmasis išeminio insulto gydymo trombolitiku tyrimas publikuotas 1958 metais [50]. Eksperimentinių tyrimų, naudojant fibrinoliziną (plazminą), streptokinazę ir urokinazę metu, septintajame ir aštuntajame dešimtmetyje buvo stebėta didesnė intrasmegegeninių hemorahijų (ISK) rizika [51]. Pasitelkus rekombinantinę DNR technologiją išrastas audinių plazminogeno aktyvatorius (r-tPA), iš pradžių kaip ir kiti naudotas miokardo infarkto gydymui, ilgainiui paskatino ieškoti optimalios jo dozės išeminio insulto

gydymui. Atlikti tyrimai parodė, kad r-tPA dozė iki 0,85 mg/kg yra visiškai saugi ISK atžvilgiu, jei yra injekuojama per pirmąsias 90 min. nuo simptomų atsiradimo [52]. Pirmasis didelės apimties, randomizuotas multicentrinis placebo kontroliuojamas tyrimas publikuotas 1995 metais. ECASS (angl. *European Cooperative Acute Stroke Study*) tyrimo tikslas buvo įrodyti IV r-tPA pranašumą išeminio insulto gydymui 6 val. terapiniame intervale pacientams su vidutiniškai ir labai išreikšta židinine neurologine simptomatika, palyginti su placebo, kai, atliktos KT duomenimis, dar nestebima didesnių ankstyvos išemijos požymių. Reikšmingų skirtumų lyginant klinikinės išeitis po 90 d. (mRs) nebuvo, tačiau IVT grupėje ISK dažnis buvo kur kas didesnis (6,3% prieš 2,4%) [53]. Po keleto mėnesių publikuotas NINDS (angl. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) klinikinis tyrimas įrodė IVT pranašumą 3 val. terapiniame intervale [54]. Pirminės išeitys buvo neurologinės būklės gerėjimas bent 4 balais (NIHSS) praėjus 24 val. nuo gydymo, ir tai buvo pirmasis tyrimas, fiksavęs klinikinės išeitis pirmąją parą, nors, kurių kitų autorių nuomone, per daug ankstyvas galutiniam neurologiniam efektui vertinti [55]. Antrą kartą NIHSS vertinta jau 90 d. po gydymo, kaip ir kiti geros klinikinės išeities rodikliai (mRs, BI, GKS), ir visi jie buvo žymiai geresni IVT grupėje, palyginti su placebo. Nepaisant santykinai didelio simptominių (sISK) dažnio (6,4 % prieš 0,6% placebo grupėje,  $p < 0.001$ ), mirtingumas 90 d. laikotarpiu tarp grupių per daug nesiskyrė. Praėjus pusmečiui po rezultatų paskelbimo, IVT tapo pirmo pasirinkimo metodu JAV išeminiu insultu sergantiems pacientams gydyti, o nuo 2002 m. – ir Europos šalyse.

Nepaisant klinikinės reikšmės pacientų išeitims, tik nedidelė dalis (3,4–5,2%) visų išeminiu insultu sirgusių pacientų buvo gydoma IVT [56]. Labai siauras terapinis intervalas buvo įvardijamas kaip viena priežasčių, todėl kituose klinikiniuose tyrimuose (ECASS II ir ATLANTIS) buvo stengiamasi jį prailginti iki 6 val., tačiau dėl tos pačios priežasties – didesnio ISK dažnio nauda nebuvo įrodyta [57]. 2004 m. publikuoti šešių pagrindinių klinikinių studijų metaanalizės rezultatai parodė, kad IVT išlieka efektyvi gydant ligonius, išeminiu insultu susirgusius iki 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo [58]. 2008 m. tie patys autoriai pateikė jau daugiacentrio dvigubai aklo randomizuoto, placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatus, įrodančius IVT efektyvumą ir saugumą 3–4,5 val. terapiniame intervale nuo ligos pradžios [59]. Remiantis šio tyrimo duomenimis, Europos insulto organizacijos parengtose rekomendacijose IVT terapinis langas pratęstas iki 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo [60].

Patys naujausi klinikinių tyrimų, nagrinėjančių IVT terapinę naudą po 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo rezultatai, paskelbti 2019 m. pavasarį, teikia



vilties. Atrankos kriterijai paremti ne vien laiko intervalu, o papildomais neurovizualiniais tyrimais įrodytu hipoperfuzinės, tačiau vis dar gyvybingos smegenų parenchimos, egzistavimu. Daugiacentrio atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo [61] rezultatai (IVT grupėje atrinkta 113 pacientų ir 112 placebo) parodė, kad pirminę klinikinę išeitį (mRs 0-1) r-tPA (Alteplazės) grupėje pasiekė 40 (35,4%) pacientų ir 33 (29,5%) kontrolinėje grupėje (koreguotas ŠS = 1,44; 95% PI 1,01 – 2,06, P = 0,04). Simptominės ISK pasireiškė 7 (6,2%) IVT grupės ir 1 (0,9%) kontrolinės grupės pacientui (koreguotas ŠS = 7,22; 95% PI 0,97 – 53,5, P = 0,05). Taigi, alteplazės naudojimas 4,5–9 val. terapiniame intervale reikšmingai pagerina labai geros (mRs 0-1) klinikinės išeities tikimybę, palyginti su placebo.

## 2.4 Išeminio insulto gydymas intraarterine trombolize

Kuo skubiau atverti užsikimšusią arteriją ir normalizuoti dar tik pažeisto, tačiau gyvybingo smegenų baseino perfuziją yra pagrindinė išeminio insulto gydymo strategija superūmioje fazėje. Geros klinikinės išeities tikimybė neatvėrus kraujagyslės santykinai maža. IVT – oficialiai rekomenduojamas pirmo pasirinkimo reperfuzinio gydymo metodas, kurį taikant galima tikėtis 8% didesnės geros klinikinės išeities tikimybės [62]. Deja, stambios arterijos okliuzijos atveju [63], taip pat trombo ilgai pasiekus 8 mm ribą [64] ir esant išreikštai neurologinėi simptomatikai, IVT efektyvumas nedidelis.

Selektyvi r-tPA infuzija tiesiai į okliuzijos sritį mikrokateriais, kaip alternatyva IVT, buvo naudojama daugiau nei 20 metų [65]. Pavienių centrų klinikinės praktikos apžvalginėse studijose, taip pat atvejų pristatymuose buvo stebimas didesnis trombolitiko efektyvumas jį suleidžiant tiesiai į trombą [66]. Nepaisant aprašomų metodo taikymo trūkumų: didesnė kaina, ilgesnis pasiruošimo laikas (reikalingas paciento paruošimas, speciali operacinė, užtrunka mikrokaterio įvedimas) bei galimos procedūros komplikacijos (sisteminis kraujavimas, anafilaksija), palyginti su IVT, jo taikymas neišsikyrė didesniu ISK dažniu [67]. Juo labiau IAT dažnai buvo taikoma pacientams, neatitikusiems IVT kriterijų dėl siauro terapinio lango ar kt. priežasčių.

Pirmasis atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, įrodęs IAT efektyvumą iki 6 val. nuo simptomų atsiradimo, buvo PROACT II (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II*). Pacientai, sergantys išeminiu insultu, dėl VSA okliuzijos buvo gydomi intraarterine (IA) 9 mg pro-urokinazės (UK) injekcija ir 4 val. intravenine mažos heparino dozės infuzija arba vien heparino infuzija. NIH insulto skalės mediana buvo 17 balų, gydymo inicijavimo laiko mediana – 5,3 val. nuo simptomų atsiradimo. Pro-UK injekcija buvo atliekama 2 val.

intervale ir tęsiama netgi stebint arterijos rekanalizaciją. Geros klinikinės išėities (mRs 0-2) dažnis IAT grupėje buvo 40%, kontrolinėje – tik 25%. Taip pat pastebėta, kad didesnė santykinė šio metodo nauda buvo stebima pacientams su ryškiau išreikšta neurologine simptomatika (NIHSS 11–20 grupėje), taip pat jaunesniems nei 68 metų ir su mažesne pradine išemine šerdimi (< 5,25 ml.). Absoliučios 15% naudos kaina buvo didesnis ISK dažnis per pirmąsias 24 valandas (10% IAT grupėje prieš 2% kontrolinėje) [68]. Šių duomenų nepakako JAV maisto ir vaistų administracijos tarnybai (FDA) oficialiai patvirtinti IAT gydymo metodo efektyvumo, juo labiau kad tyrime naudotas trombolitikas nėra komerciškai prieinamas.

Antrasis didelės apimties randomizuotas tyrimas IAT terapijos naudai įrodyti esant VSA M1 arba M2 segmentų okliuzijai iki 6 val. terapiniame intervale buvo MELT (*Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial*) [69]. IA 120 000 U urokinazės 5 min. infuzija buvo kartojama iki 600 000 U suminės dozės arba iki pilnos rekanalizacijos. Gerų klinikinį išėičių (mRs 0-2) dažnis tarp grupių per daug nesiskyrė (49,1% prieš 38,6%;  $p = 0,345$ ), tačiau puikių klinikinį išėičių (mRs 0-1) santykis IAT grupėje buvo didesnis (42,1% prieš 22,8%;  $p = 0,045$ ). ISK dažnis panašus į PROACT II tyrimo metu stebėtą (9% prieš 2%). Nepaisant šių rezultatų, galutinių IAT gydymo išvadų nepateikiama, nes tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko Japonijoje oficialiai patvirtinus IVT terapiją išeminio insulto gydymui.

Didelių atsitiktinių imčių klinikinį tyrimų stoka netrukė IA r-tPA naudojimui klinikinėje praktikoje (bent jau iki MTE eros). Rezultatai, kad ir mažos apimties prospektyvių tyrimų naudojant urokinazę, reteplazę ar tenekteplazę, buvo daug žadantys, tačiau vis nepakankami galutinėms išvadoms, galbūt dėl aprašomo skirtingo jų poveikio ar netgi toksikiškumo galvos smegenims (santykinai didelis sISK dažnis naudojant streptokinazę ar aplinkinių audinių edemos indukcija) [70]. Taip pat vis dar nežinoma optimali kiekvieno trombolitiko dozė, bendra taisyklė – kuo mažesnė, siekiant minimalizuoti ISK tikimybę, ypač esant šiems, didesnę riziką predisponuojantiems veiksniams (pvz., pacientų amžius > 80 m., hipertenzija > 185/110 mmHg, padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, ilga išemijos trukmė, kolateralių nebuvimas, stambus trombas, antikoagulantų vartojimas, koagulopatija ar agresyvios mechaninės manipuliacijos procedūros metu). Remiantis PROACT II tyrimo rezultatais, 10% sISK dažnis pacientams, dėl ūminio išeminio insulto gydytiems IAT, yra priimtinas etalonas tolesniems kitų trombolitikų klinikiniam tyrimams [71]. Kadangi nėra vieningo sutarimo, priklausomai nuo klinikinį aplinkybių IAT dozavimas ir infuzijos greitis gali kisti. Kai kurių autorių rekomenduojama bendra trombolitiko dozė

IA injekcijai proksimaliau trombo ne daugiau 1/4 ar 1/5 IVT dozės, tačiau yra patariančiųjų nedidelį kiekį suleisti tuoj pat už trombo [72]. Amerikiečių klinikiniam tyrimui [73] buvo nagrinėjamas IA trombolitiko dozės poveikis sISK išsivystymo tikimybei, suskirsčius pacientus į 3 grupes pagal gautą suminę dozę: maža (1,5–5 mg), vidutinė (6–10 mg), didelė (10,3–68,5 mg) r-tPA. Išvadose teigiama, kad IAT dozė iki 69 mg yra saugi nepriklausomai nuo to, ar pacientai prieš tai gydyti IVT.

Naujausios IAT klinikinių tyrimų metaanalizės [67] duomenimis, šis išeminio insulto gydymo metodas yra žymiai pranašesnis už IVT. Geros klinikinės išėities tikimybė tris kartus didesnė, nei gydant IVT (koreguotas šansų santykis (ŠS) 3.28 (95% pasikliauties intervalas (PI), 1.9 iki 5.65), taip pat stebėtas reikšmingas mirtingumo dažnių skirtumas IAT naudai.

## 2.5 Išeminio insulto gydymas mechanine trombektomija

Mechaninių, intraarterinių trombų ištraukiklių taikymas klinikinėje praktikoje išeminiu insultu dėl stambios arterijos okliuzijos sergantiems pacientams atvėrė kelią naujai insulto gydymo erai. JAV 2004 m. FDA patvirtino pirmąjį endovaskulinį prietaisą – MERCI ištraukimo sistemą [74]. Jo efektyvumas buvo įrodytas MERCI klinikiniam tyrimui, 46% sėkmingų rekanalizacijų vien tik dėl ištraukiklio ir 60,8% kombinacijoje su IAT. ISK dažnis 7,8% [75]. MultiMERCİ tyrimo metu buvo naudojamas naujesnės kartos stentas ištraukiklis, kuriuo buvo rekanalizuota 69,5% arterijų, dalis jų kartu su IVT ar IAT (priklausomai nuo laiko), gerų klinikinių išėičių dažnis siekė 34%. Nors nebuvo kontrolinės grupės, tyrimas parodė, kad net iki tol laikytų beviltiškais pacientų grupėje (daliai jų jau buvo per vėlu atlikti IVT arba ji buvo neefektyvi) trečdalis tapo funkciškai nepriklausomi [76].

MTE optimizmas kiek priblėso paskelbus 3 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų išvadas [77]–[79]. 2013 m. publikuotų rezultatų duomenimis, MTE nepavyko įrodyti pranašumo, palyginti su IVT. Tyrimų dizainas iš karto buvo kritikuojamas dėl pacientų atrankos detalių (nebuvo reikalaujama dokumentuoti stambios arterijos okliuzijos), stentų ištraukiklių (buvo naudojami pirmosios kartos prietaisai) ir ilgo laiko intervalo nuo simptomų iki atrinkimo MTE. Nepaisant to, atlikus aposteriorinę (*post hoc*) duomenų analizę, pacientams su KTA įrodyta stambios arterijos okliuzija ir, praėjus ne daugiau kaip 90 min. po IVT, MTE klinikinė nauda buvo statistiškai reikšminga [80].

Naujos kartos stentų ištraukiklių (*Solitaire FR ir Trevo ProVue*) efektyvumas buvo lyginamas mažos apimties atsitiktinių imčių klinikinuose tyrimuose, nagrinėjusiuose MTE pridėtinę vertę IVT gydytiems pacientams

[81], [82]. SWIFT (angl. *The Solitaire With the Intention for Thrombectomy*) tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko dėl žymiai geresnių rezultatų naudojant *Solitaire* stentą ištraukiklį (rekanalizuota 83% prieš 48,1% su MERCI), taip pat mirtingumo sumažėjimo 3 mėn. laikotarpiu (17% prieš 38%). Nuolat tobulinamos endovaskulinės priemonės mechaniniam trombo pašalinimui iš stambių galvos smegenis maitinančių arterijų leido siekti vis geresnių rezultatų. Viskas reikšmingai pasikeitė 2015 m. po sparčiai paeilui paskelbtų 9 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų rezultatų [83]–[91], kuomet buvo neginčijamai įrodytas MTE, atliktos naujos kartos ištraukikliais, pranašumas, palyginti su standartine terapija išeminiu insultu dėl okliuzijos priekiniame galvos smegenų baseine sergantiems pacientams. Pirmasis tai padarė Nyderlandų MR CLEAN (angl. *A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke*) [11], po jo sekė kitų tyrimų ankstyvas nutraukimas dėl akivaizdžiai geresnių klinikinių išėičių MTE pacientų grupėje. Didžioji dalis endovaskulinių procedūrų atlikta per 6 val. nuo simptomų pasireiškimo.

Penketo pirmųjų MTE pozityvių klinikinių tyrimų HERMES (angl. *Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials*) metaanalizės [92] rezultatai patvirtino šios terapijos saugumą ir efektyvumą. Individuali 1287 pacientų duomenų analizė parodė, kad gerų klinikinių išėičių (mRs 0-2 po 90 d.) dažnis MTE grupėje buvo 46% ir 26,5% geriausio medikamentinio gydymo grupėje. IVT buvo atlikta 83% MTE gydytų ir 87% kontrolinės grupės pacientų. Mirtingumas ir sISK rizika 90 d. tarpiniu reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, gydytų kombinuota terapija (IVT+MTE) ir tik IVT, grupių. Taip pat MTE nauda buvo stebima ir pacientų >80 m. grupėje (jie prieš tai nebuvo gydyti IVT dėl r-tPA gamintojo nustatytos kontraindikacijos šiai pacientų grupei). MTE lėmė nuosaikų neurologinės būklės gerėjimą matuojant NIH insulto skalės balais, įskaitant lengvo ir sunkaus neurologinio deficito atvejus. Nebuvo stebėta grupių heterogeniškumo, lyginant ankstyvųjų išeminių pakitimų kiekį ASPECT skalėje, ir aiški nauda visiems ASPECTS > 5 balų grupėje. Tiesa, į ASPECTS < 5 grupę buvo įtraukti tik keli pacientai.

Remiantis šiais rezultatais, buvo skubiai atnaujintos išeminio insulto gydymo gairės JAV [93], Kanadoje [94] ir Europoje [95] rekomenduojant visiems išeminiu insultu priekiniame smegenų baseine dėl VMA intrakranijinės dalies ar VSA M1 segmento okliuzijos sergantiems pacientams, gydytiems IVT, atlikti MTE, jei spėjama per 6 val. terapinį intervalą jį inicijuoti (punktuoti arteriją). Vėlesnės metaanalizės duomenimis, nustatyta, kad MTE reikšmingai gerina klinikines išėitis iki 7,3 val. terapiniame intervale, o geriausi rezultatai pasiekiami rekanalizavus per 2 val.

nuo simptomų pradžios. Taip pat išsiskyrė pacientų su vidutinės (ASPECTS 7–8) ir mažos (ASPECTS 9–10) apimties išeminėmis šerdimis klinikinės charakteristikos – vidutinės apimties išeminės šerdies pacientų grupėje laikas nuo simptomų atsiradimo iki hospitalizacijos buvo ilgesnis, taip pat kiek nuosaučiau gerėjo funkcinė būklė [96]. Svarbi žinutė išvadose – geros klinikinės išeities raktas yra MTE inicijavimo greitis. Kartu laiko intervalas MTE inicijavimui pacientams su maža išemine šerdimi ir geromis kolateralėmis gali būti ilgesnis nei 6 valandos. Tai patvirtino 2018 m. publikuoti dviejų atsitiktinės imties klinikinių tyrimų DEFUSE 3 [97] (angl. *Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke*) ir DAWN [98] (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*) rezultatai. Nustatyta, jog endovaskulinė procedūra, atlikta remiantis papildomais pacientų neurovizualinių tyrimų atrankos (KTP/MRT DWI-PWI) kriterijais, yra saugi ir efektyvi iki 24 val. nuo simptomų pradžios. DEFUSE 3 klinikiniame tyrime 45% pacientų buvo pasiekta gera klinikinė išeitis MTE grupėje ir 17% kontrolinėje, medikamentinio gydymo grupėje, analogiškai DAWN 49% prieš 13%. Taigi šiandien dienai nėra aiškių standartinių MTE atrankos kriterijų visoms pacientų grupėms, kadangi kiekvienas veiksnys (amžius, gretutiniai susirgimai, laikas nuo simptomų iki rekanalizacijos, neurovizualinių tyrimų duomenys, okliuzijos vieta ir kt.) atskirai, ką jau kalbėti apie jų kombinacijas, lemia gydymo rezultatus.

## 2.6 MTE rezultatus lemiantys veiksniai

### 2.6.1 Laikas

Remiantis neurovizualinių tyrimų duomenimis, laiko intervalas tam tikros pacientų grupės gerai klinicinei išeičiai pasiekti gali būti stubinamai ilgas. Daugėja įrodymų apie MTE gydymo rezultatus pacientams, kuriems pradžios laikas nėra aiškus (*wake-up stroke*), pirmuosiuose MTE naudą įrodžiusiuose klinikiniuose tyrimuose buvo įtraukta tik labai nedidelė dalis pacientų su nežinomu simptomų pradžios laiku (REVASCAT [84] (n = 21) ir ESCAPE [87] (n = 49). DAWN atrankos kriterijai rėmėsi amžiaus, neurologinės būklės (NIHSS) ir išeminės šerdies dydžio kombinacijomis: pacientams > 80 m., šerdis < 20 ml; < 80 m. amžiaus, jei NIHSS < 19, šerdis < 30 ml, o jeigu NIHSS > 19, šerdis < 51 ml. Tuo tarpu DEFUSE 3 išeminės šerdies galėjo būti didesnė, iki 70 ml, tačiau perfuzijos neatitikimas (penumbros / šerdies santykis) > 1,8 ir penumbra ne mažiau 15 ml. Išeminės šerdies mediana buvo tik 8 ml ir 10 ml DAWN ir DEFUSE 3 atitinkamai. Didžiajai daliai paccintų,

įtrauktų į šiuos klinikinius tyrimus simptomų pradžios laikas buvo nežinomas (*wake-up*, arba be liudytojų): 88% DAWN ir 64% DEFUSE 3. Tikėtina, kad daliai jų realus terapinis intervalas buvo iki 6 val. Nepaisant vidutinio svarumo įrodymų, JAV atnaujino gaires, patvirtinančias MTE taikymo 6–16 val. (DEFUSE 3 tyrimas, IA lygio įrodymai) ir 6–24 val. (DAWN tyrimas, IIA lygio įrodymai) terapiniame intervale rekomendacijas, pacientams, atitinkantiems šių tyrimų atrankos kriterijus. Kitas svarbus laiko aspektas – intrahospitalinių veiksmų trukmė. Paskutiniųjų tyrimų metaanalizės duomenimis, kiekvienas pusvalandis vėlavimo nuo priėmimo skyriaus iki valanda ilgesnis periodas nuo atvykimo į priėmimo skyrių iki arterijos punkcijos MTE sėkmės (TICI2b-3) tikimybę reliatyviai mažina 22% (ŠS, 0,78 95% PI, 0,64–0,95), o papildoma valanda nuo KT iki punkcijos 26% (ŠS, 0,74 95% PI, 0,59–0,93). Tokius rezultatus bandoma aiškinti ir paties trombo biocheminiais pokyčiais, kadangi laikui bėgant kinta jo sudėtis nuo raudonųjų kraujo kūnelių iki fibrino turtingos struktūros [100]. Jau anksčiau pažymėta, kad fibrino turtingi trombai labiau adhezyvūs arterijos sienelei, todėl yra sunkiai pašalinami [101].

## 2.6.2 Amžius

Devynių jau minėtų randomizuotų klinikinių tyrimų imtį sudarė ir pacientai perkopę 80 m., tik keletas jų (REVASCAT ir THERAPY) taikė 85 m. viršutinę amžiaus ribą. HERMES metaanalizės duomenimis, 198 iš 1278 (15,5%) pacientų amžius viršijo 80 metų. Aiški MTE nauda buvo stebima ir šioje amžiaus kategorijoje, koreguotas ŠS geresnei klinikinei išėičiai 3,68 (95% PI 1,95–6,92) ir rizika funkciniam nepriklausomumui (mRs 0-2) 2,09 (95% PI 1,03–4,25). Atliekant naujausius klinikinius tyrimus (DEFUSE 3 ir DAWN), ketvirtadalis tiriamųjų buvo > 80 metų. Tiesa, DAWN (n = 54) šios amžiaus grupės pacientų įtraukimo kriterijai kiek griežtesni: išeminė šerdis < 21 ml, gera funkcinė būklė iki simptomų atsiradimo (mRs ≤1). ŠS gerai klinikinei išėičiai MTE grupėje net 13,2 (95% PI 1,51–114,14). Šių dviejų tyrimų metaanalizės duomenimis, MTE yra reikšmingai susijusi su gera klinicine išėitimi šioje amžiaus grupėje (ŠS 4,87, 95% PI 1,15–20,71), tačiau statistinio reikšmingumo nepasiekė dėl mažos imties (n = 100) ir nedidelio kliniškai svarbių funkcinės būklės pokytį apibūdinančių įvykių skaičiaus. Kadangi daugelio klinikinių tyrimų atrankos kriterijai buvo griežtesni pacientams > 80 m., kol kas vis dar nėra atsitiktinės mRs > 1 funkcinės būklės pacientų imties tyrimų.

### 2.6.3 Neurologinė būklė

Įprasta pacientų neurologinę būklę ir jos dinamiką vertinti naudojant standartizuotą NIH insulto skalę [102]. Nors buvo stebimas simptomų variabilumas, pacientai su labai sunkiu neurologiniu deficitu (NIHSS > 20) buvo įtraukti į visus atsitiktinių imčių tyrimus, nagrinėjančius MTE efektyvumą 6 val. terapiniame intervale. HERMES metaanalizės duomenimis, šios grupės koreguotas ŠS geresnei funkcinei būklei 2,52 (95% PI 1,40–4,54) [103]. Pacientai su stambios arterijos okliuzija ir lengvu neurologiniu deficitu (NIHSS 0-5) galėjo būti įtraukiami tiek į MR CLEAN (NIHSS >2), tiek į EXTEND IA klinikinius atsitiktinių imčių tyrimus, tačiau tokių buvo tik 0,7% (n = 14), kadangi kitų 7 apatinioji NIHSS riba buvo 6 arba 10. Todėl ši pacientų grupė nebuvo įtraukiama į atsitiktinių imčių tyrimus, nagrinėjančius MTE efektyvumą už 6 val. terapinio intervalo ribos (DEFUSE 3, DAWN, ESCAPE, REVASCAT). Publikuoti keleto stebėsenos tyrimų, nagrinėjančių NIHSS < 6 pacientų MTE, rezultatai. Haussen ir kt. paskelbė 32 pacientų su lengvu insultu ir stambios arterijos okliuzija gydymo MTE (39%) arba IVT (69%) rezultatus [104]. Net 41% iš IVT gydytų pacientų pablogėjo ir prirėikė atlikti MTE, nors pradinis vidutinis NIHSS šioje grupėje buvo 2, balo poslinkis gydymo periodu – 2,5 MTE naudai. Dargazanli ir kt. publikavo prospektyviai rinktų duomenų analizės rezultatus [105]. Buvo lyginamas MTE efektyvumas NIHSS < 8 pacientų (n = 301) su KTA patvirtinta stambios arterijos okliuzija, gydytų geriausia medikamentine terapija kartu su MTE arba tik geriausia medikamentine terapija. Puikią klinikinę išeitį (mRs = 0-1) 90 d. laikotarpiu pasiekė 64,5% pacientų be reikšmingų skirtumų tarp grupių. Idealią (mRs = 0) funkcinę būklę pasiekė daugiau MTE gydytų pacientų (47% prieš 34,7%). Taip pat 18,3% pacientų medikamentinio gydymo grupėje prirėikė atlikti MTE dėl staiga pablogėjusios būklės. Taigi, MTE gali būti saugi ir naudinga pacientams su mažai ar vidutiniškai išreikšta neurologine simptomatika, tačiau vis dar trūksta tai patvirtinančių atsitiktinės imties tyrimų [106].

### 2.6.4 Pradiniai neurovizualinių tyrimų duomenys

HERMES metaanalizės duomenimis, septynių atsitiktinės imties klinikinių tyrimų (MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, PISTE) [107] MTE gydytų pacientų pradinių išeminių pakitimų dydžio mediana buvo 8 balai pagal ASPECT skalę. Pažymima, kad ASPECTS 8-10 (n = 975) buvo reikšmingai susijusi su gera klinikine išeitimi (koreguotas ŠS = 2,36, 95% PI 1,88–2,98), ASPECTS 5-7 (n = 617; koreguotas ŠS = 1,58,

95% PI 1,19–2,11). Taip pat stebėtas reikšmingas sISK rizikos didėjimas pacientams su labiau išreikštais pradiniais išeminiais pakitimais, gydytiems MTE: ASPECTS 0–4 grupėje 10/52 (19%), palyginti su 3/66 (5%) geriausios medikamentinės terapijos grupe.

ASPECTS skalės naudojimas pacientų atrankai nėra paprastas dėl jau daug kur aprašyto jos vertinimų variabilumo subtilių ankstyvųjų KT išemijos požymių stadijoje, jos atitikmuo MRT (DWI – ASPECTS) daug jautresnis. Tyrimuose nurodoma, kad to paties paciento išeminiai pakitimai DWI – ASPECTS skalėje vertinami vidutiniškai vienu balu mažiau nei KT [108].

HERMES metaanalizės duomenimis, KTP buvo atliekama 591 (34%) pacientui, MRT DWI 309 (18%) pacientams. Išeminės šerdies vidutiniai (mediana) dydžiai KTP grupėje 10 ml (IQR 3–28 ml) ir 21 ml (IQR 10–52 ml) DWI grupėje. Nustatyta, kad geros klinikinės išeities tikimybė atvirkščiai proporcinga išeminės šerdies dydžiui: KTP ŠS = 0,77 (95% PI 0,69–0,86) padidėjus 10 ml; DWI ŠS = 0,87 (95% PI 0,81–0,94) padidėjus 10 ml [109]. Pacientų grupėje su didele (> 70 ml) išemine šerdimi (n = 50; mediana 100 ml, IQR 82 – 144), dviems iš 25 (8%) MTE gydytų pavyko pasiekti gerą funkcinę būklę, o iš gydytųjų IVT nė vienas. Nekoreguotas ŠS MTE asocijuotai geresnei funkciniai būklei buvo 3,1 (95% PI 1,0–9,4), tačiau maža imtis neleido pasiekti statistinio reikšmingumo. Didesnis išeminės šerdies tūris yra nepriklausomas blogos klinikinės išeities ir didesnio mirtingumo prognostinis veiksnys [110]. Geriausių klinikinų rezultatų pasiekė tie atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai (EXTEND IA [13], ESCAPE [87], SWIFT PRIME [86]), kurie taikė griežtesnius atrankos kriterijus, pasitelkę papildomą vaizdinimą (daugiafazę KT, KTP ar MRT DWI-PWI). Nekoreguotas ŠS funkciniai nepriklausomybei papildomą vaizdinimą naudojusiuose tyrimuose 2,84 (95% PI 2,02–4,01) ir 1,75 (95% PI 1,39–2,20) to nedariusiuose tyrimuose. Pavyzdžiui, MR CLEAN [83] tyrime nebuvo naudojama net ASPECT skalė, o ESCAPE daugiafazė KT naudota pacientų tik su vidutiniškai išreikštomis ir geromis kolateralėmis atrankai, EXTEND IA visiems pacientams naudojo KTP arba MRT DWI-PWI išeminės šerdies dydžio verifikavimui. Papildomu vaizdinimu galima identifikuoti pacientus su gera klinicine prognoze ir tikėtina didele MTE sėkme [111]. Gairėse nurodoma, jog šiuo principu paremta pacientų atranka MTE 6 val. viršijančiame terapiniame intervale yra pakankamai racionali, tačiau 0–6 val. intervale papildomas vaizdinimas nėra būtinas [112].

Daugelyje pirmųjų atsitiktinės imties klinikinų tyrimų stambios arterijos okliuzija MTE įtraukimo kriterijuose laikyta VMA ekstra ar intracerebrinės dalies okliuzija, įskaitant tandemines ar atskirai VSA M1 ir M2 segmentų okliuzijas. Pacientų, gydytų dėl M2 okliuzijos, skaičius ribotas. Tobulėjant



endovaskuliniams prietaisams ir augant insulto centrų patirčiai, šios lokalizacijos okliuzijos pastaruosius keletą metų nekelia nuostabos. Šiuo metu vis dar nėra atsakymo į M3 ir priekinės smegenų arterijos MTE klinikinę naudą. Nors tyrimuose ir pabrėžiama kiek didesnė arterijų perforacijos ar spazmo tikimybė, detalesni klinikiniai tyrimai yra būtini šio tipo okliuzijų MTE naudai verifikuoti [113]. Nepaisant natūraliai geresnės klinikinės šių okliuzijų eigos, palyginti su proksimaliau esančiomis, neįgalumo laipsnis gali būti gana didelis, todėl verta svarstyti galimą MTE naudą šiems pacientams pažengusiame insulto centre [114].

### 2.6.5 Periprocedūriniai veiksniai

MTE atlikimo technika daugelyje insulto centrų nėra identiška, tai priklauso nuo turimų resursų, operatoriaus pasirinkimo. Daugelio stebimųjų klinikinių tyrimų duomenimis, balioninio okliuzinio kateterio naudojimas proksimalinei aspiracijai žymiai pagerina rekanalizacijos laipsnį, drauge ir pacientų neurologinę būklę [115]. Vienintelės penkių nerandomizuotų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis [116] ( $n = 2022$ ; 1083 naudojo ir 939 nenaudojo), kateterio naudojimas susijęs su didesne geros klinikinės išėties tikimybe 90 d. laikotarpiu (59,7% prieš 43,8%). Mirtingumas kur kas mažesnis kateterį naudojusiuoju grupėje (13,7% prieš 24,8%) (ŠS = 0,52 95% PI 0,37–0,73). Panašus rezultatas ir su pirmosios tromboektominės sesijos sėkmės tikimybe: 63,1% naudojant kateterį ir 45,2% be jo (ŠS = 2,05 95% PI 1,65–2,55). Svarbiausia, kad balioninio okliuzinio kateterio panaudojimas MTE procedūrą sutrumpina vidutiniškai 20 minučių (70,5 min. prieš 90,9 min.).

Ar bendroji intubacinė anestezija, ar IV sedavimas duoda geresnius MTE rezultatus, nagrinėjo trys atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai: SIESTA [117], AnSTROKE [118], GOLIATH [119]. Reliatyvi geros klinikinės išėties tikimybė po 90 d. buvo didesnė bendrosios anestezijos grupėje 0,74 (95% PI 0,54–1,01,  $p = 0,056$ ). HERMES metaanalizės rezultatai priešingi: 90 d. geros klinikinės išėties tikimybė buvo didesnė pacientams, MTE gydytiems be intubacinės nejautros (koreguotas ŠS 1,53, 95% PI 1,14–2,04). Tačiau bet kuriuo atveju klinikinės išėties geresnės MTE gydytų, kad ir su bendrine anestezija, negu vien tik geriausios medikamentinės terapijos grupėje [120]. Vis dėlto šie rezultatai nėra laikomi svariais, kadangi metaanalizės tiriamųjų grupėje bendrinė anestezija daugiau buvo taikoma tada, kai situacija to reikalavo – kliniškai sunkiems pacientams, neatsitiktinai pasirinkus intubuoti ar ne santykinai stabilų pacientą. Šiuo metu tik vyksta atsitiktinių imčių

klinikiniai tyrimai, turintys pagrįsti arba paneigti bendrinės anestezijos naudą MTE rezultatams.

#### 2.6.6 Išeminio insulto gydymas kombinuota terapija (IVT+MTE)

Galima pridėtinė kombinuotos terapijos nauda MTE gydytiems pacientams dėl stambios arterijos okliuzijos priekiniame galvos smegenų baseine pastaruosius keletą metų nagrinėjama vis aktyviau. Tai yra vienas svarbiausių neatsakytų klausimų gydant išeminį insultą. Skelbiami tyrimų rezultatai, ekspertai dalijasi nuomonėmis, tačiau atsitiktinės imties tyrimai dar pradinėje fazėje (SWIFT DIRECT, MR CLEAN No IV, DIRECT – SAFE) [112]. Pagal šiuo metu galiojančias rekomendacijas, IVT prieš MTE, jei tai netrukdo endovaskulinio gydymo inicijavimui, turėtų būti taikoma visiems tam tinkamiems pacientams [38]. Tuo tarpu HERMES pirmųjų penkių atsitiktinės imties tyrimų (MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT) metaanalizės duomenimis, bendras ŠS gerai klinicinei išėčiai kombinuotos terapijos grupėje – 2,45 (95% PI 1,68–3,57) ir 2,43 (95% PI 1,30–4,55) gydytų vien MTE [92]. Nepaisant labai panašių rezultatų, galima teigti, kad vien MTE nėra prastesnis išeminio insulto gydymo metodas – paprastai IVT kontraindikacijų turintys pacientai yra funkciškai prastesnės būklės: dalis jų > 80 m. su daugiau gretutinių susirgimų, dėl kurių vartoja antikoagulantus, taip pat tie, kurie kreipėsi pagalbos > 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo. Dėl šių priežasčių kritikuojami ir 13 klinikinių tyrimų metaanalizės [121] rezultatai, parodę kombinuotos terapijos pranašumą prieš MTE gerai funkicinei būklei 90 d. laikotarpiu (ŠS = 1,27, 95% PI 1,05–1,55). Naujausios metaanalizės [122] duomenimis, kombinuotos terapijos pranašumas prieš tiesioginę MTE gerų klinikinių išėčių (mRs 0-2) atžvilgiu nebuvo įrodytas IVT tinkamų pacientų grupėje (ŠS=0,93, 95% PI 0,57–1,49).

Kombinuotos terapijos galima nauda aiškinama greitesniu IVT inicijavimu ir dalies okliuzijų (5,9 – 12,8% M1 ir 9,5 – 30,8% M2) rekanalizacija jau iki MTE pradžios [123]. Taip pat dar nepatvirtinta hipotezė, kad IVT taikymas prieš MTE gali palengvinti endovaskulinį trombo pašalinimą dėl jo suminkštėjimo ir taip pagreitinti pačią procedūrą. Daugelio klinikinių tyrimų duomenys šiuo klausimu nesutampa. Labai svarbu paminėti du veiksnius, galbūt turinčius įtaką rekanalizacijos dažniui: pirma, trombo suminkštėjimas kartu lemia jo trapumą ir didesnę fragmentavimosi, distalinės embolizacijos tikimybę MTE metu taip mažinant pilnos rekanalizacijos (TICI 3) galimybę [127]. Antra, pacientams, kuriems IVT kontraindikuotina dėl medikamentų vartojimo, rekanalizacija labiau apsunkinta dėl trombo histologinių savybių. Tokiems pacientams dažniau pasitaiko kardioembolinės kilmės trombo [128].

kurie turtingesni fibrino ir kurių pašalinimas sudėtingesnis [129]. IVT gali būti naudinga pradėti ir tuo atveju, kai dėl sudėtingos anatomijos endovaskulinė prieiga yra apsunkinta, reikalinga alternatyvi (transbrachialinė, arba tiesioginė miego arterijos) prieiga, tai užima laiko. Taip pat manoma, kad IVT taikymas padeda rekanalizuoti labai smulkias, endovaskuliariais prietaisais nepasiekiamas arterijas ir taip pagerinti klinikines išėtis [130]. Ši teorija praktikoje retai įgyvendinama, kadangi labai mažai dalių pacientų IVT infuzija vis dar tęsiama po MTE pasiektos TICI 2b rekanalizacijos (IVT sustabdoma prieš MTE arba pasiekus rekanalizaciją, o daliai jų jau būna praėjęs nemažas (> 1 val.) laiko tarpas nuo jos inicijavimo iki rekanalizacijos, įskaitant gabenimą į operacinę ir procedūros laiką).

Saugumo aspektas yra vienas iš kombinuotos terapijos kontrargumentų, nes IVT turi tendenciją didinti tiek simptominių, tiek asimptominių ISK riziką, taip pat arterinės prieigos ir sisteminio kraujavimo riziką, palyginti su placebo [131]. Kraujagyslės sienelės pažeidimai ir kraujo – smegenų barjero laidumo pokyčiai susiję su r-tPA injekcija, ne su MTE [132], ypač vyresnio amžiaus pacientų su išreikšta neurologine simptomatika, gretutine patologija, mikropakraujavimais galvos smegenyse. Žvelgiant į MTE vystymosi perspektyvą – smulkių arterijų procedūras (nebūtinai inicijavimo stadijos, pvz., po trombo fragmentavimo), kur ISK rizika automatiškai didesnė, IVT inicijavimas tokiems pacientams ypač rizikingas. Retrospektyvinių tyrimų duomenimis, IVT didina trombo fragmentavimo dažnį MTE procedūros metu [133]. Taip pat svarstoma, kad r-tPA gali tik iš dalies tirpdyti trombus kairiojo prieširdžio ausytėje ir taip didinti naujos galvos smegenų arterijų embolijos riziką, tačiau klinikinių tyrimų, lyginančių trombo migravimą IVT metu su pacientais be jokio gydymo, beveik nėra [134].

Rai ir kt. [135] paskaičiavo kombinuotos terapijos kainą JAV, tyrėjų nuomone, ji vidutiniškai 7800 dolerių didesnė nei tiesioginės MTE kaina, tačiau nauda abejotina. Verta pažymėti, jog IVT taikymas labai tinkamas „lašink ir vežk“ modelyje, kai trombolizė pradama mažesniame, MTE galimybių neturinčiame insulto centre ir pacientas gabenamas į specializuotą centrą. Tačiau paskaičiuota, kad IVT inicijavimas taip pat ilgina patį gabenimo procesą, juo labiau kad daugelyje specializuotų insulto centrų IVT inicijavimas prieš MTE taip pat ilgina procesą [134].

## 2.7 Literatūros apibendrinimas

Išeminis insultas yra dažna ir pavojinga liga, dažniausiai diagnozuojama per vėlavai dėl multietiolginės patogenezės ir klinikinių simptomų pasireiškimo variabilumo. Ypač didelis ilgalaikio neįgalumo ar net mirčių

procentas juo sirgusių pacientų grupėje skatina nagrinėti įvairių rizikos veiksnių įtaką, nuolat ieškoti efektyviausių gydymo metodų.

Beveik du dešimtmečius (1996–2014) IVT buvo vienintelis oficialiai rekomenduojamas išeminio insulto gydymo metodas. MTE eros pradžia laikomi 2015-ieji, kai pavyko įrodyti ne tik didesnę šio gydymo metodo efektyvumą ir saugumą, bet ir ilgesnį terapinį intervalą, palyginti su IVT. Vien laiko intervalu grindžiama pacientų atranka išeminio insulto gydymui labai ribota, neatspindi individualių paciento rizikos ir patogenezės veiksnių įtakos, taip pat ir galvos smegenų arterinės cirkuliacijos: išemijos vystymosi dinamikos priklausomai nuo okliuzijos vietos, kolateralių išsivystymo laipsnio ar netgi trombo biocheminės sudėties. Papildomas neurovizualinių tyrimų (daugiafazės KTA, KTP, MRT DWI-PWI) taikymas leido suvokti negrįžtamų paktimų vystymosi variabilumą, netgi prognozuoti geros klinikinės išėties tikimybę iki NNT (angl. *number need to treat*) 2:1, pavyzdžiui, EXTEND IA [13] klinikiniam tyrime, taip pat išplėsti terapinį intervalą iki 24 val. (DAWN [98] tyrimas), kadangi MTE efektyvumas siekia apie 85%. Ši superselektyvi atranka, remiantis greitai tobulėjančių neurovizualinių tyrimų duomenimis, leido suvokti vieną dalyką – daug pacientų, kuriems MTE nauda būtų ribinė, galbūt tik sumažintų neįgalumo laipsnį ar apsaugotų nuo staigios mirties, lieka už borto. Taip pereita nuo laiku prie vaizdinimu grįstos šios reperfusioninės technikos atrankos. Regis, kad ir IVT netolimoje ateityje eis šiuo papildomo vaizdinimo keliu.

Vis dar nėra vieningų MTE taikymo standartų, ir kiekvienas centras išeminiu insultu dėl stambios arterijos okliuzijos susirgusius pacientus gydo skirtingai, atsižvelgdamas į turimus resursus, ekspertų nuomonę bei turimą klinikinę patirtį. Pasaulinės išeminio insulto gydymo gairės nuolat kinta, naudojantis gausiai skelbiamų klinikinių tyrimų rezultatais, tačiau labai daugelio veiksnių, galbūt reikšmingai keičiančių gydymo rezultatus, įtaka dar tik nagrinėjama.

### 3. METODIKA

Šis tyrimas atliktas perspektyviaja metodika įtraukiant visus MTE dėl išeminio insulto priekiniame galvos smegenų baseine Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VULSK) gydytus pacientus, jeigu jie atitiko toliau aprašytus įtraukimo kriterijus. Buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (Nr.158200-17-884-407). Prieš įtraukiant į tyrimą visi tiriamieji arba jų artimieji pasirašė asmens informavimo ir asmens sutikimo formą.

Po įtraukimo pacientai būdavo apklausiami ir nuasmeninti duomenys apie jų sveikatos istoriją kaupiami specialiai tyrimui sukurtoje duomenų bazėje. Naudojantis VULSK duomenų baze (elektronine ligos istorija), rinkti demografiniai duomenys (amžius, lytis, rūkymo istorija, duomenys apie prieširdžių virpėjimą, sergamumą diabetu, PAH, koronarine širdies liga ir dislipidemija). Neurologinės būklės vertinimo (NIH insulto skalė – vertino sertifikuoti gyd. neurologai) ir instrumentinių tyrimų duomenys, taip pat duomenys apie įvykusias komplikacijas bei apie funkcinės būklės (mRS skalė) dinamiką 90 d. laikotarpiu, fiksuoti jau stebėsenos tyrimo metu pagal išeminio insulto gydymo MTE protokolą.

Pirminė vertinamoji baigtis – funkcinis savarankiškumas 90 d. laikotarpiu (mRs skalė). Antrinės vertinamosios baigtys – sėkminga reperfuzija (TICI skalė) ir neurologinės būklės pokytis per 2 ir 24 val. po MTE procedūros (NIH insulto skalė). Saugumo išeitys buvo mirtingumas 90 d. bėgyje ir intrasmeginis kraujavimas.

Įtraukimo į tyrimą ir stebėsenos protokolą sukūrė darbo vadovas profesorius Dalius Jatužis kartu su disertantu Mariumi Kurminu.

### 3.1 Įtraukimo į tyrimą protokolą

Į tyrimą buvo įtraukiami visi vyresni nei 18 m. ir MTE dėl išeminio galvos smegenų insulto gydyti pacientai. Pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, jeigu atsisakydavo jame dalyvauti.

#### 3.1.1 Indikacijos MTE procedūrai:

1. Žinomas laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki arterijos punkcijos neviršija 6 valandų.
2. Nežinomas susirgimo laikas (pvz., *wake-up stroke*) ir išskirtiniais atvejais – sprendžiama individualiai pagal neurovizualinių tyrimų duomenis (turi atitikti 4 punkto kriterijus).
3. Ligonio funkcinė būklė iki insulto  $\leq 2$  balai pagal mRS.
4. Atlikus galvos smegenų KTA arba skaitmeninę subtrakcinę angiografiją (SSA), nustatoma VMA okliuzija ir / arba VSA M1/M2 segmento okliuzija. ASPECTS  $\geq 6$  balai ir KTP matoma penumbros zona.
5. Ligoniams, kuriems  $\geq 80$  metų, ASPECTS ne mažiau 10 balų.

### 3.1.2 Kontraindikacijos:

1. Gliukozės koncentracija kraujyje  $< 2,8$  mmol/l arba  $> 22$  mmol/l.
2. Nekontroliuojama arterinė hipertenzija: sistolinis AKS  $> 185$  mmHg arba diastolinis AKS  $> 110$  mmHg.
3. Atliekant galvos smegenų KT/MRT, nustatomi intrasmegeginės arba subarachnoidinės kraujosruvos požymiai ir / arba matomas ryškus masės efektas su vidurio linijos poslinkiu, pakitimais smegenų kamieno ar smegenėlių pusrutuliuose.
4. CNS pažeidimas su didele kraujavimo rizika (tumoras, abscesas, kraujagyslinė malformacija).
5. Intrasmegeginė kraujosruva anamnezėje.
6. Poūmis bakterinis endokarditas.
7. Sunkios gretutinės ligos su bloga prognoze.

Ūminio galvos smegenų insulto klinikinė diagnozė turėjo būti nustatyta įvertinus neurologinio deficito laipsnį NIH insulto skalėje ir patvirtinta galvos smegenų KT duomenimis.

Sprendimas dėl gydymo taktikos buvo priimamas remiantis VULSK patvirtintu MTE protokolu. IVT tinkamiems pacientams pagal galiojančias indikacijas buvo inicijuojama kuo skubiau, kartu ruošiant pacientą MTE procedūrai. IVT atlikta skiriant r-tPA (alteplazę): suminė dozė – 0,9 mg/kg kūno masės, maksimali dozė – 90 mg; 10% suminės dozės buvo greitai suleidžiama į veną (boliusu), likusi dalis sulašinama per 60 min. švirkštine pompa. IVT būdavo nutraukiama rentgeno operacinėje prieš arterijos punkciją – ne visi pacientai gavo pilną IVT dozę. Kai kuriais atvejais gydytojo neurologo ir intervencinio radiologo ar kardiologo bendru sprendimu pacientui būdavo atliekama MTE be IVT, kartais net ir nesant tiesioginių kontraindikacijų IVT (stambios arterijos okliuzija, ilgas trombas ar IVT skyrimas pavėlintų MTE procedūros inicijavimą). Esant kontraindikacijoms gydymui IVT, buvo pradamas gydymas MTE.

### 3.1.3 Stebėjimo protokolas

90 d. po MTE procedūros buvo vertinamos klinikinės išeitys – funkcinė tiriamųjų būklė mRS skalėje (telefono skambučiu vertino disertantas). Taip pat stebėjimo periodu visiems tiriamiesiems buvo vertinti tokie klinikiniai įvykiai:

1. Neurologinės būklės dinamika NIH insulto skalėje 2 ir 24 val. po MTE procedūros.

2. Išeminio pažeidimo tūris 24 val. po MTE procedūros.
3. Intramegeninių kraujosruvų pasireiškimas 24 val. po MTE procedūros ar staiga pablogėjus būklei.
4. Mirtis, sukelta išeminio galvos smegenų pažeidimo.
5. Funkcinė tiriamųjų būklė ir klinikinės baigtys 90 d. po MTE procedūros.

### 3.1.4 Tyrimo imties apskaičiavimas

Kadangi tyrimas yra stebėsenos, tad iš anksto konkretus imties dydis nebuvo planuotas, dėl to šiame skyrelyje pateikta statistinėje analizėje naudotų kai kurių statistinių testų galia prie stebėto imties dydžio. Analizuojant rezultatus, tiriamieji suskirstyti į grupes pagal įvairius stebėtus požymius ir MTE procedūros ilgalaikį efektyvumą. Lyginant dviejų grupių kiekybinius požymius, dažniausiai taikytas t-testas nepriklausomoms imtims arba negaliojant Normaliojo skirstinio prielaidai, jo neparimetrinis analogas – Mano–Vitnio–Vilkošono testas nepriklausomoms imtims (angl. *Mann–Whitney–Wilcoxon test*). Dviejų grupių kokybinių požymių palyginimui dažniausiai taikytas  $\chi^2$  testas. Ar pakankamas imties dydis naudotas palyginimui, sąlygoja keletas veiksnių: efektas, kurį norime pastebėti tarp lyginamųjų grupių, reikšmingumo lygmuo, kurį naudojame minėtuose testuose, ir tai, kokią testo galią prie šių pasirinkimų galime gauti [136]. Lyginamos grupės tyrime dažniausiai yra skirtingo dydžio ir suskirstytos pagal įvairius požymius. Šio tyrimo akcentas – dvi pacientų grupės, kurioms IVT buvo taikyta ir kurioms ne, todėl t-testo ir  $\chi^2$  testo galias pateikiame šių dviejų grupių palyginimui. IVT buvo taikytas 71 pacientui, netaikytas – 120 pacientų. Turint tokio dydžio grupes, t-testo galia su 0.05 reikšmingumo lygmeniu atskirti vidutinius kiekybinio požymio skirtumus tarp grupių lygi 0,91 (maži, vidutiniai ir dideli skirtumai pagal J. Cohen) [137].  $\chi^2$  testo galia, turint 191 stebimąjį ir norint patikrinti hipotezę apie dviejų binarinių požymių nepriklausomumą (2 x 2 dažnių lentelė) su 0.05 reikšmingumo lygmeniu, vidutinių skirtumų atveju lygi 0,98. Šių testų galiai apskaičiuoti naudotos R paketo `pwr` [<https://cran.r-project.org/web/packages/pwr>] funkcijos `pwr.t2n.test` ir `pwr.chisq.test` [<https://www.statmethods.net/stats/power.html>]

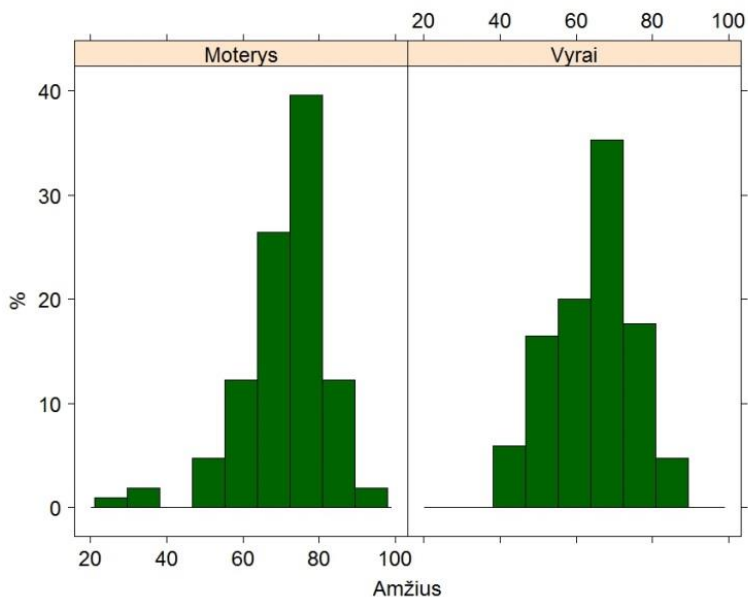
### 3.2 Tiriamieji

Iš viso į tyrimą įtrauktas 191 pacientas: 85 vyrai (44,5%) ir 106 moterys (55,5%). Į tyrimą nebuvo įtraukti 17 pacientų, kurie atsisakė jame dalyvauti, arba su jais (šeimos nariu ar atstovu pagal įstatymą) nebuvo įmanoma

susiekti telefonu po 3 mėn. nuo MTE taikymo dienos (išskyrus mirties atvejus).

Vidutinis pacientų amžius buvo  $68,06 \pm 11,24$  m., jauniausiam pacientui – 24 m., vyriausiam – 95 metai.

Gdyti vyrai yra jaunesni nei moterys ( $p < 0,001$ ), vidutinis vyrų amžius  $64,84 \pm 11,35$  m., moterų amžiaus vidurkis  $70,64 \pm 10,28$  metų. Kaip matome 2 paveiksle, nors tirtų vyrų amžiaus vidurkis mažesnis nei moterų, tarp moterų pasitaikė ir labai jaunų pacienčių – viena 24, kitos dvi 32 ir 37 metų. Jauniausias gydytas vyras – 39 metų.



**2 pav.** Amžiaus reikšmių pasiskirstymo tarp vyrų ir moterų histograma

Vertinant tiriamųjų anamnezės duomenis, nustatyta, jog didžiajai daliai pacientų buvo diagnozuota pirminė arterinė hipertenzija – 87,43%. Dislipidemija, kaip ir prieširdžių virpėjimas, diagnozuoti apie pusei pacientų, atitinkamai 54,45% ir 50,26%. Kaip matome 1 lentelėje, maždaug kas trečias pacientas rūkė (31,41%).



### 1 lentelė. Tiriamųjų anamnezės duomenys

Anamnezės duomenys	n (%)
Pirminė arterinė hipertenzija (PAH)	167 (87,43%)
Lėtinis ŠN	71 (37,17%)
Koronarinė širdies liga	85 (44,5%)
Prieširdžių virpėjimas	96 (50,26%)
Antrojo tipo cukrinis diabetas	37 (19,37%)
Dislipidemija	104 (54,45%)
Rūkymas	60 (31,41%)
Buvęs insultas	37 (19,37%)

Vidutinis arterinis tiriamųjų kraujo spaudimas priėmimo skyriuje kiek viršija normos ribas: vidutinis sistolinis / diastolinis AKS atitinkamai 150/83 mm Hg, tačiau pasitaikė atvejų iki 250/140 mm Hg. Tiriamųjų AKS ir ŠSD duomenys pateikiami 2 lentelėje.

### 2 lentelė. Tiriamųjų arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio duomenys priėmimo skyriuje

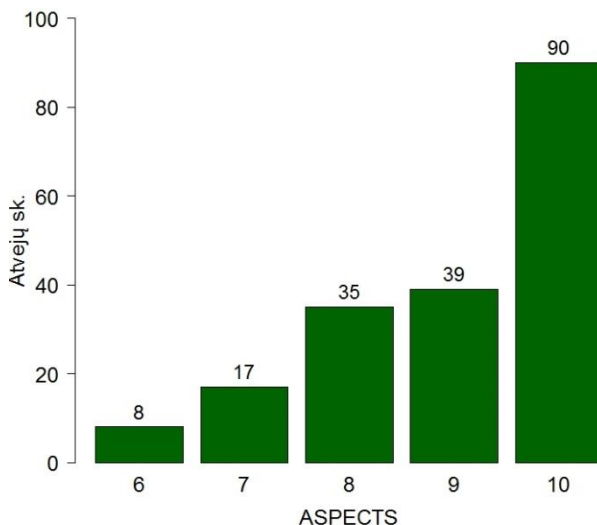
Rodiklis prieš MTE	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SD
Sistolinis AKS (mm Hg)	90,0	136,0	150,0	155,4	170,0	250,0	28,36
Diastolinis AKS (mm Hg)	60,00	80,00	83,00	86,46	91,25	140,00	14,13
Vidutinis AS (mm Hg)	70,00	98,33	106,67	109,44	118,33	166,00	17,06
ŠSD (k./min.)	30,00	70,00	79,00	82,01	88,00	180,00	20,49

### KT charakteristikos prieš gydymą

Išemijos zona natyvinės KT vaizduose pagal ASPECTS skalę svyravo nuo 6 iki 10 balų, nes tokios yra MTE atrankos kriterijų ribos. Daugiausia atvejų (90) natyvinėje KT ankstyvųjų išeminių pakitimų nestebėta – ASPECTS vertinimas 10 balų (žr. 3 pav.), visų tiriamųjų ASPECTS balų vidurkis sudarė  $8,98 \pm 1,19$  (3 lentelė).

**3 lentelė.** Tiriamųjų ASPECTS skalės skaitinės charakteristikos

	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	NA
ASPECTS	6,00	8,00	9,00	8,98	10,00	10,00	2



**3 pav.** ASPECTS skalės balų pasiskirstymas

Tiriamieji pagal IVT taikymą buvo skirstomi į dvi grupes: tiesioginės MTE grupė ir kombinuotos terapijos (IVT+MTE) grupė. Pastaroji grupė dar buvo suskaidyta į pogrupius atsižvelgiant į gautą intraveninio trombolitiko dozę: boliuso IVT grupė (kai gauta mažiau kaip 30% pilnos IVT dozės), dalinės IVT dozės grupė (< 50 %, kai gauta ne mažiau kaip 30%, bet ne daugiau kaip 50% IVT dozės), < 75% dozės grupė (gauta > 50%, bet ne daugiau kaip 75%) bei pilnos IVT dozės grupė. Tiriamieji pagal amžių buvo skirstomi į dvi grupes (18–70 ir >70 metų), pagal ASPECTS ankstyvųjų išeminių pakitimų skalę – į dvi grupes (6–7 ir 8–10), pagal VMA stenozės laipsnį – į tris grupes (0–50%; 51–99%; ir 100%).

### 3.3 MTE procedūra

Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams atlikta galvos smegenų angiografija KTA duomenų (okliuzijos vietos) patikslinimui ir MTE procedūra. Procedūros buvo atliekamos rentgeno operacinėje, laikantis VULSK patvirtintos metodikos bei vadovaujantis galiojančiomis higienos normomis.

Bendroji šlaunies arterija (*a. femoralis communis*), dažniau dešinioji, buvo naudojama kaip pirmo pasirinkimo arterija procedūros prieigai. Punkcijos vieta – kiek aukščiau jos bifurkacijos į paviršinę ir į giliają šlaunies arterijas (*a. femoralis superficialis et profunda*), tačiau žemiau kirkšnies raiščio (*lig. inguinale*). Nutukusiems pacientams dėl klaidingai žemos kirkšnies raukšlės padėties papildomai naudoti kauliniai punkcijos vietos parinkimo orientyrai. Sukėlus nejautrą vietiniu anestetiku, arterija punktuota adata. Naudojant modifikuotą Seldingerio techniką, į arterijos spindį įstumtas 8 F (frenčių) hidrofilinis vamzdelis su hemostatiniu vožtuvu (introduiseris). Kai transfemoralinė prieiga techniškai negalima (kojų arterijų ar pilvinės aortos užakimas, netipinis miego arterijų atsišakojimas, III tipo aortos lankas), procedūra atlikta per žastą (*a. brachialis*) arba tiesiogiai per BMA (*a. carotis communis*), tiesa, toks (BMA punkcijos) atvejis pasitaikė tik kartą.

Pro hidrofilinį vamzdelį ant 0,035 colių vielos į bendrąją ar į vidinę pažeistos pusės miego arteriją buvo įstumiamas 4–5 F diagnostinis kateteris, atliekama cerebrinė angiografija. Priklausomai nuo okliuzijos lokalizacijos buvo atliekamos ne tik tiesinė ar šoninė, bet ir įstrižinės skaitmeninių substrakcinės angiografijos (SSA) vaizdų serijos. Dažniausiai, esant tipinei M1 VSA segmento okliuzijai, užtekdamo tiesinės SSA jai patvirtinti. Per diagnostinį kateterį į VMA (esant jos okliuzijai, į BMA) įvedama pakaitinė 0,035 colio, 260 cm ilgio viela Emerald (*Cordis, Santa Clara, CA*) ir diagnostinis kateteris keičiamas 8 F balioniniu okliuziniu kateteriu Cello (*Medtronic, Irvine, CA*) arba FlowGate (*Stryker Neurovascular, Fremont, CA*). Mikrokateteris Rebar (*Medtronic*) arba Trevo (*Stryker*) ant 0,014 colio vielytės per nukreipiantįjį balioninį okliuzinį kateterį vedami iki okliuzijos vietos, ties kuria vielytė šiek tiek atitraukiama į mikrokateterio spindį, kad okliuzijos vieta būtų praeita atraumatiškai, tiesiog minkšto mikrokateterio galiuku. Sėkmingai praėjus okliuzijos vietą ir pozicionavus mikrokateterio galiuką bent pora cm distaliau jos, vielytė ištraukiama ir atliekama superselektyvi angiografija leidžiant labai nedidelį kiekį kontrastinės medžiagos įsitikinimui, kad mikrokateteris yra arterijos kamiene, o ne smulkioje šakelėje ar ekstravazavęs. Į mikrokateterį iki pat jo distalinio galo įvedamas stentas ištraukiklis Solitaire (*Medtronic*) arba Trevo ProVue (*Stryker*), kurio diametras ir ilgis pasirenkamas priklausomai nuo okliuzijos vietos. Mikrokateteris atitraukiamas ir stentas ištraukiklis išsiskleidžia (okliuzijos vietoje tik dalinai dėl trombo). Pasirinktinau priklausomai nuo situacijos (jei išskleidus stentą dėl trombo kompresijos kraujotaka pažeistame baseine dalinai atsistatė – galima ir ilgiau) laukiama 3–5 min., kol metalinės stento vijos įsirėš į trombą ir, blokavus kraujotaką proksimaliai VMA ar BMA balioniniu okliuziniu kateteriu, taikant proksimalinę aspiraciją 50 ml švirkštu,

mikrokateteris kartu su stentu ištraukikliu vientisu judesiu šalinami iš sistemos. Balioninio okliuzinio kateterio talpa ištušinama, atliekama kontrolinė angiografija. Jei okliuzija vis dar stebima, mikrokateteris ir stentas ištraukiklis praplaunami fiziologiniu tirpalu ir procedūra kartojama, kol bus efektyvi arba dėl techninių priežasčių bus negalima (trombo frakcionavimas ir distalinė embolizacija į smulkesnes, šiomis priemonėmis saugiau nepasiekiamas šakelės arba po 5 sesijų angiografiškai nestebima jokie efekto). Dažniausiai pažeistos arterijos rekanalizacijai pakanka 1–3 tromboektominių sesijų, tačiau kartais prireikdavo ir 8.

Tandeminių okliuzijų atveju VMA okliuzija praeita 0,014 colio vielyte ir praplėsta įvedus balioninį kateterį Maveric (*Medtronic*). Per jau praplėstą vietą kiek distaliau į VMA įstumiamas balioninis okliuzinis kateteris ir tęsiama tipinė MTE distaliniam trombui pašalinti. Rekanalizavus VMA baseiną, balioninis okliuzinis kateteris atitraukiamas kiek proksimaliau į BMA ir atliekama kontrolinė angiografija VMA stenozės laipsniui nustatyti. Jei nėra patenkinamo angiografinio rezultato, į VMA stenozės vietą įvedamas ir implantuojamas savaime išsiskleidžiantis stentas Wallstent (*Boston Scientific Corporation*). Išskleidus stentą vis dar stebint hemodinamiškai reikšmingai siaurinančią arterijos spindį, jo diametras kiek praplečiamas balioniniu kateteriu iki patenkinamo angiografinio rezultato. Atliekama kontrolinė angiografija vertinant, ar neatsirado naujų pakitimų intrakranijinėje dalyje, taip pat, ar manipuluojant kateteriais neatsirado pažeidimų ekstrakranijiniuose arterijų kamienuose. Kateteriai pašalinami, o punkcijos vietos kraujavimas stabdomas specialiu 8 F kraujagyslės vientisumo atstatymo įtaisu (*Angioseal*).

### **MTE rezultato įvertinimas ir VMA stenozės laipsnio apskaičiavimas**

Šiame tyrime arterijos rekanalizacija (MTE rezultatas) buvo laikoma angiografiškai sėkminga, jei po procedūros kraujotaka revaskuliarizuotos arterijos baseine pagal TICI (angl. *Thrombolysis in Cerebral infarction*, 4 lentelė) klasifikaciją buvo 2b arba 3:

#### 4 lentelė. TICI – perfuzijos laipsnio vertinimo skalė

Balas	Reikšmė
0	Nėra perfuzijos.
1	Minimalus kontrastinės medžiagos pratekėjimas be aiškių tikslinio baseino perfuzijos požymių.
2a	Dalinė distalinių šakų perfuzija: pildosi dalis (2/3) viso tikslinio baseino.
2b	Dalinė distalinių šakų perfuzija: pildosi visa tikslinio arterinio baseino teritorija, tik kiek lėčiau.
3	Pilna perfuzija.

VMA stenozės laipsnis buvo apskaičiuojamas iš angiografinių vaizdų prieš MTE pagal NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) [138] metodiką angiografiniam VMA susiaurėjimo laipsniui nustatyti. Procentinis susiaurėjimo laipsnis apskaičiuojamas iš toliau už stenozės esančio nepažeisto VMA segmento diametro (b) atimant siauriausios stenozės vietos diametrą (a) ir dalijant iš poststenozinio VMA diametro (b):

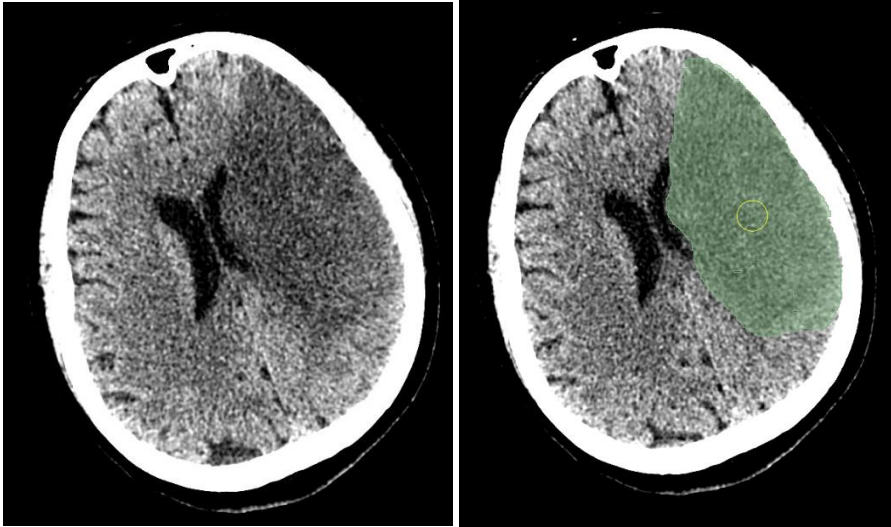
$$\text{NASCET stenozės laipsnis (\%)} = [(b-a)/b] \times 100\%$$

#### 24 val. KT atlikimas, išemijos tūrio apskaičiavimas

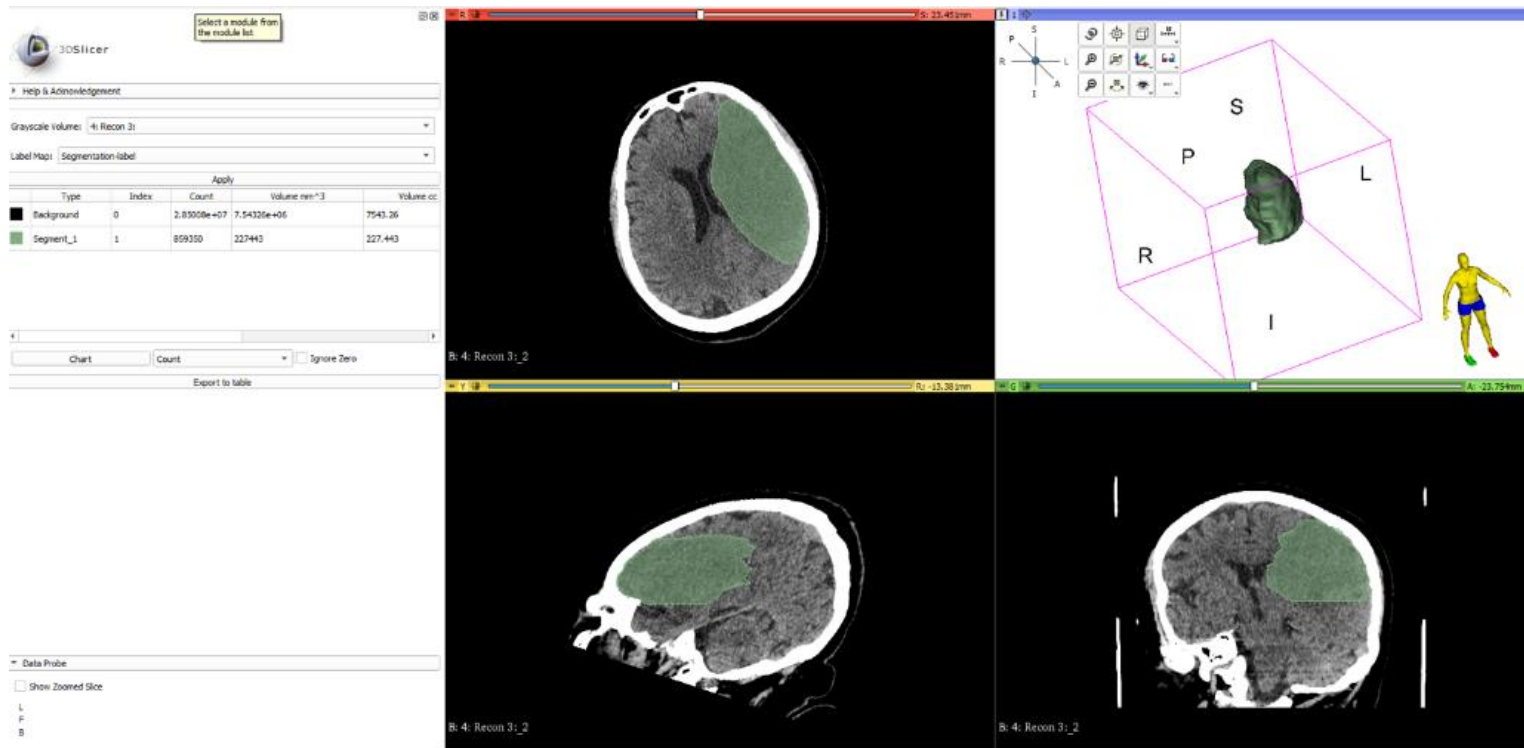
Visiems pacientams praėjus 24 val. po procedūros buvo atliekamas galvos smegenų KT tyrimas siekiant įvertinti išeminių pakitimų tūrį ir lokalizaciją, taip pat atmesti intrasmegeginę kraujosruvų pasireiškimą. KT tyrimai atlikti VULSK Radiologijos ir branduolinės medicinos centre I radiologijos skyriaus urgentinių tyrimų poskyryje 64 sluoksnių kompiuteriniu tomografu *GE Discovery (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, JAV)*. KT skenavimo parametrai: rentgeno spindulių vamzdžio vieno apsisukimo trukmė 1 s, pjūvio storis 5 mm, rentgeno vamzdžio įtampa 120 kV, rentgeno spindulių vamzdžio srovė 210 mA, skenavimo apimtis nuo kaukolės pamato iki viršugalvio.

Nuskenuoti vaizdai persiųsti į dedikuotą radiologinę darbo stotį, gautų vaizdų apdorojimas ir vertinimas atliktas *3D Slicer* programine įranga, versija 4.9.0. Visus bekontrastinės KT vaizdus vertino vienas tyrėjas – disertantas. Galutinis išeminis tūris buvo apskaičiuojamas pusiau automatiniu metodu apibrėžiant pažeistą sritį specialiu žymekliu (geltonas apskritimas paveiksle toliau) kiekviename 5 mm pjūvyje ašinėje plokštumoje patikslinant kitose

plokštumose. Programa automatiškai užpildo tarpus tarp pjūvių ir apskaičiuoja visos pažymėtos zonos tūrį mililitrais (4, 5 pav.).



**4 pav.** Susiformavusios išeminės zonos (hipodensinės zonos KT vaizdas – kairėje) ir jo žymėjimas (dešinėje)



**5 pav.** Pažymėtas (įvairiose plokštumose bei 3D rekonstrukcija) ir apskaičiuotas susiformavusios galvos smegenų išemijos tūris (*Segment\_1*, rodyklė)

Intrasmegeninės kraujosruvos buvo klasifikuojamos pagal anatominis-radiologinius požymius, remiantis ECASS I ir II (*European Cooperative Acute Stroke Study*) [53] klasifikacija (žr. 5 lentelę).

**5 lentelė.** Intrasmegeninių kraujosruvų tipai

ISK tipas	Anatominis-radiologinis požymis
<b>Hemoraginis infarktas, 1 tipas (HI1)</b>	smulkus petechinis pakraujavimas išemijos zonoje be masės efekto
<b>Hemoraginis infarktas, 2 tipas (HI2)</b>	susiliejęs petechinis pakraujavimas išemijos zonoje be masės efekto
<b>Parenchiminė kraujosruva, 1 tipas (PH1)</b>	intrasmegeninė kraujosruva, apimanti iki 30% infarkto zonos su lengvu masės efektu
<b>Parenchiminė kraujosruva, 2 tipas (PH2)</b>	intrasmegeninė kraujosruva, apimanti per 30% infarkto zonos su ryškiu masės efektu

Pagal klinikinį pasireiškimą, remiantis PROACT II (angl. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*) [7] apibrėžimu, intrasmegeninės kraujosruvos buvo skirstomos į simptomines ir ne. Remiantis ECASS II (angl. *Second European Cooperative Acute Stroke Study*) klasifikacija, simptominė kraujosruva – bet kokia intrasmegeninė kraujosruva, kurios nebuvo atliekant galvos smegenų KT prieš trombolizę ar MTE ir kuri pablogina neurologinę būklę 4 ir daugiau balais pagal NIH insulto skalę [139].

### 3.4 Naudoti statistiniai metodai

Kiekybinių požymių aprašomojoje analizėje naudotos šios skaitinės charakteristikos: minimali reikšmė, 25 % kvantilis (Q1), mediana, vidurkis, 75 % kvantilis (Q3), maksimali reikšmė ir standartinis nuokrypis (SD). Šios skaitinės charakteristikos grafiškai iliustruotos *box-plot* diagramose. Kiekybinių požymių reikšmių pasiskirstymas pateiktas histogramose, kokybinių požymių proporcijos – dažnių lentelėse.

Lyginant dviejų grupių kiekybinius požymius, taikytas t-testas nepriklausomoms imtims arba, negaliojant Normaliojo skirstinio prielaidai, jo neparimetrinis analogas – Mano–Vitnio–Vilkoksono testas nepriklausomoms imtims. Kokybinių požymių nepriklausomumo hipotezei patikrinti naudotas  $\chi^2$  testas (angl. *chi-squared test*).

Įvertinti ryšiui, kaip MRS po 90 d. priklauso nuo tam tikrų pacientų požymių, naudotas logistinės regresijos modelis [140].



Logistinės regresijos modelio išraiška:

$$\ln\left(\frac{p(MRS = II)}{p(MRS = I)}\right) = a + b * x,$$

čia:

ln – natūrinis logaritmas,

p – tikimybė,

p (MRS = II) – tikimybė pacientui po 90 d. įgyti MRS, didesnę už 2, t. y. 3 ir daugiau, kitaip sakant, blogos MRS išeities tikimybė po 90 d.,

p (MRS = I) – tikimybė pacientui po 90 d. įgyti MRS iki 2, t.y. 0, 1 arba 2, kitaip sakant, geros MRS klinikinės išeities tikimybė,

x – tiriamasis požymis, kurio ryšį su MRS išeitimi po 90 d. norime įvertinti (pvz., lytis, amžius ir pan.),

a, b – iš duomenų vertinami modelio parametrai.

Logistinės regresijos analizės rezultatų interpretacijai naudotas šansų santykis (angl. *odds ratio*) ir jo 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

Kai kurių rodiklių dinamikos (pvz., NIHSS arba MRS dinamika ir jos ryšys su IVT, NIHSS dinamikos ryšys su sėkmingomis MTE procedūromis) skirtumams įvertinti naudotas mišrusis tiesinis modelis (angl. *Mixed linear model*) [141]. Šie modeliai, kaip ir klasikiniai tiesiniai regresijos modeliai, yra tiesiniai parametrų atžvilgiu, tačiau nepriklausomi kintamieji juose gali apimti ne tik fiksuotus, bet ir atsitiktinius efektus. Fiksuoti efektai atitinka įprastosios tiesinės regresijos koeficientus modelyje, o atsitiktiniai efektai modelyje leidžia atsižvelgti į duomenyse egzistuojančius individualius skirtumus tarp tiriamųjų pacientų, dėl to mišriuosiuose tiesiniuose modeliuose suteikiama tam tikro parametro išsibarstymo tarp tiriamųjų subjektų (pacientų) galimybė, aprašoma atsitiktiniu efektu.

Be minėtų ryšių tarp priklausomo ir aiškinamųjų kintamųjų mišriųjų tiesinių modelių atsitiktinėje dalyje, įvairiomis kovariacinės matricos struktūromis galima aprašyti dėl pakartotinių matavimų, kurie šiuo atveju atsiranda stebint tuos pačius pacientus pradinio ir vėlesniais momentais (po 2 val., po 24 val. ir t. t.), liekanose atsiradusią priklausomybę. Taip pat šie modeliai tinkami, kai pakartotiniuose matavimuose pacientų skaičius mažėja.

Mišriojo tiesinio modelio išraišką  $i$ -tajam pacientui ( $n$  – iš viso į tyrimą įtrauktų pacientų), kurio tiriamojo rodiklio reikšmių matavimai pakartoti  $k$  laiko momentų, galime užrašyti tokiu pavidalu:

$$Y_i = X_i \beta + Z_i u_i + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n,$$

$$u_i \sim N(0, D), \quad \varepsilon_i \sim N(0, R_i)$$

čia:

$Y_i$  – tiriamasis rodiklis (pvz., NIHSS ar MRS),

$X_i$  – aiškinamųjų kintamųjų matrica, sudaryta iš į modelį įtrauktų fiksuotų efektų ir jų sąveikų, kuriais siekiama paaiškinti tiriamųjų rodiklių kitimą. Pavyzdžiui, fiksuoti efektai šiame tyrime yra IVT, MTE sėkmė, stebėti laiko momentai (po 2 val, po 24 val.) ir kt.

Disertacijoje įvertintų modelių aprašymuose aiškinamųjų kintamųjų sąveikos žymimos dvitaškiu, pavyzdžiui, pirmojo laiko momento (po 2 val.) ir IVT sėkmės sąveika žymima “as.factor (IVT)1:as.factor(momentas\_)2” parodo, ar skiriasi tiriamojo rodiklio (NIHSS ar MRS) pokytis po 2 val. tarp tų pacientų, kuriems IVT buvo taikyta ir kuriems ne. Kartu su fiksuotų efektų įvertintais parametrais disertacijoje pateikiamos jų p reikšmės, nusakančios, ar fiksuotas efektas yra statistiškai reikšmingas modelyje. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo lygus 0,05.

$Z_i$  – atsitiktinių efektų matrica. Mišriuosiuose tiesiniuose modeliuose daroma prielaida, kad atsitiktinių efektų vidurkis lygus nuliui, jie įvertinami tik dispersija ir tarpusavio kovariacija. Disertacijoje visuose vertintuose mišriuosiuose modeliuose naudotas tik vienas, laisvojo nario (angl. *intercept*), atsitiktinis efektas.

$\varepsilon_i$  – modelio liekanos, kuriose atsiradusi priklausomybė dėl pakartotinių matavimų apibrėžiama kovariacijų matrica  $R_i$ .

Statistinei analizei atlikti naudotas R paketas (3.4.1 v.), logistinės regresijos modeliams įvertinti – funkcija glm, mišriesiems tiesiniams modeliams įvertinti – šio paketo funkcija lme.

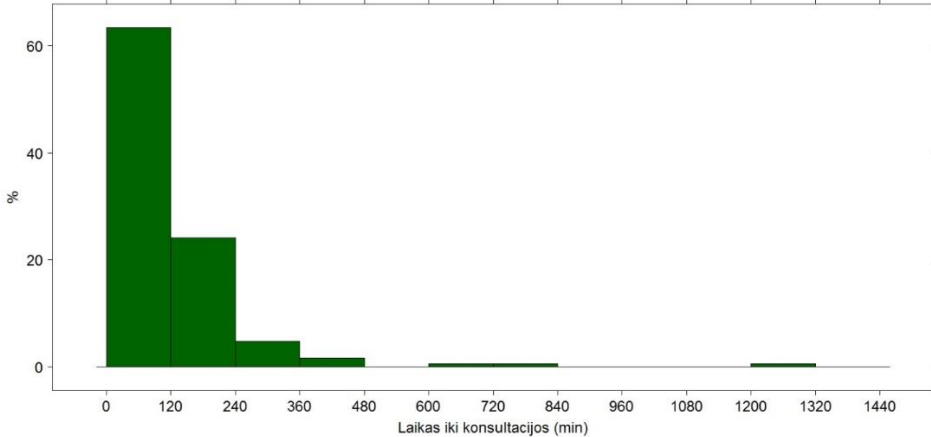
## 4. REZULTATAI

### 4.1 Bendrosios charakteristikos

#### 4.1.1 Laiko intervalų charakteristika

Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydytojo neurologo konsultacijos priėmimo skyriuje arba skyriuje, kuriame įvyko insultas (VULSK stacionarizuotiems pacientams) – 128 min. (9 pacientų simptomų

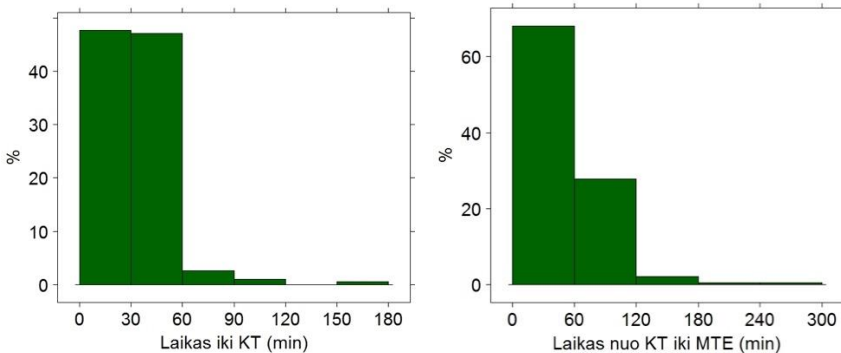
pradžios laikas nežinomas – *wake-up stroke*). Kaip matome iš toliau pateikiamos histogramos, didžiausia dalis, t. y. apie 60 % pacientų, pasiekė gydymo įstaigą per 2 val. (120 min.), per 4 val. – apie 20 % pacientų. Pasitaikė ir keletas atvejų, kai pirmoji konsultacija suteikta po ganėtinai ilgo laiko, pavyzdžiui, tik po 22 val. (1320 min.).



**6 pav.** Laiko iki pirmosios konsultacijos reikšmių pasiskirstymo histograma

Vidutiniškai per pusę valandos (33 min.) nuo gyd. neurologo konsultacijos pacientams atlikta ir įvertinta galvos smegenų KT (žr. histogramą toliau kairėje). Greičiausiai – po 7 min., beveik visiems pacientams laikas iki KT užtruko ne ilgiau kaip 1 valandą, bet pasitaikė keletas pavienių atvejų, užtrukusių ilgiau nei valandą.

Vidutinis laikas nuo KT iki MTE procedūros – beveik valanda (54 min.). Per 60 proc. pacientų šis laikas užtruko iki valandos, nuo valandos iki dviejų – apie 30 proc. atvejų (žr. histogramą toliau dešinėje).



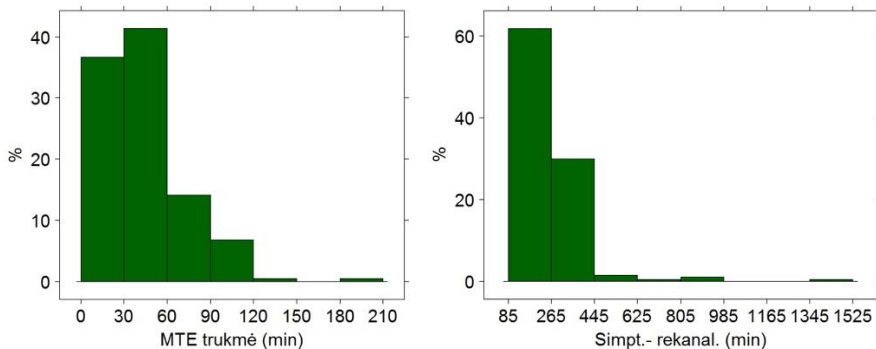
**7 pav.** Laiko iki KT (kairėje) ir laiko nuo KT iki MTE (dešinėje) reikšmių pasiskirstymo histogramos

**6 lentelė.** Laiko intervalo iki tam tikros procedūros skaitinės charakteristikos

Laiko intervalas / min.	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	NA
Simptomai – gyd. neurologas	1,0	66,5	98,0	128,0	150,0	1320,0	9
Gyd. neurologas – KT	7,00	22,00	31,00	33,88	40,00	151,00	2
KT – MTE	10,00	35,00	50,00	54,66	69,00	246,00	2
MTE trukmė (punkcija-rekanalizacija)	10,00	25,00	40,00	47,11	60,00	185,00	–
Simptomai-rekanalizacija	85,0	191,2	240,0	261,8	297,0	1480,0	9
Gyd. neurologas – IVT min.	7,0	27,0	37,0	39,21	49,0	120,0	120

Sparčiausiai atliktos MTE trukmė 10 min., ilgiausiai arterijos rekanalizacija truko 185 minutes. Vidutinė MTE trukmė neviršija valandos – 47 minutės. Daugiausia atvejų pasitaikė tarp 30 ir 60 min. – apie 40 proc. MTE procedūrų (žr. histogramą toliau kairėje).

Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo iki rekanalizacijos – 261 minutė. Beveik visi atvejai patenka į laiką iki 445 minučių (žr. histogramą dešinėje), tik keletas atvejų užtruko ilgiau nei 445 min. / 7,42 h.



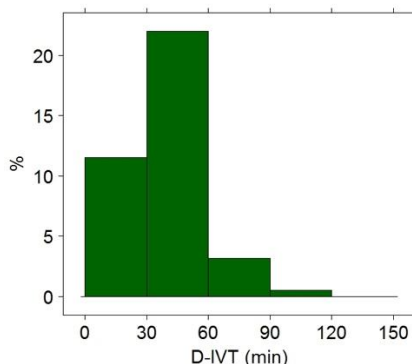
**8 pav.** MTE trukmės (kairėje) ir Simptomai-rekanalizacija (dešinėje) reikšmių pasiskirstymo histogramos

4.1.2 Kombinuotos MTE taikymas

IVT prieš MTE buvo taikyta mažesnei daliai visų į tyrimą įtrauktų pacientų – 71 (37,17%) pacientui: daugiausia atvejų – pilna (100%) dozė buvo injekuota 34 tiriamiesiems, didesnioji dalis (<75%) 14, o mažiau nei pusė

(<50%) dozės 16, o 7 tiriamiesiems iki MTE suspėta injekuoti vos didesnė nei bolus (<30%) dozė.

Vidutinis laikas nuo gyd. neurologo konsultacijos (atvykimo) iki IVT procedūros – 38 minutės. Ilgiausias laikas iki IVT procedūros – 120 min., bet toks atvejis pasitaikė tik vienas. Daugiausia atvejų patenka tarp 30 ir 60 minučių (žr. histogramą toliau).



**9 pav.** Laiko nuo gyd. neurologo konsultacijos iki IVT procedūros reikšmių pasiskirstymo histograma

#### 4.1.3 MTE procedūros charakteristika

Didžioji dalis – 112 (58,6%) okliuzijų stebėta vidurinės smegenų arterijos (VSA) M1 segmente. Kaip matome 7 lentelėje, rečiausiai pasitaikė tandeminės (VMA ir distaliau esanti okliuzija) – 23 (12%) ir T tipo (VMA bifurkacijos) okliuzijos – 29 (15,2%). Kiek dažniau (99 okliuzijos (51,8%)) buvo pažeistas kairysis VMA baseinas.

**7 lentelė.** Okliuzijų pasitaikymo atvejai pagal lokalizaciją

Okliuzijos	M1	M2	T	VMA	Tandeminės	Kairysis
Atvejų sk. (%)	112 (58,64%)	41 (21,47%)	29 (15,18%)	35 (18,32%)	23 (12,04%)	99 (51,83%)

MTE metu sėkmingai (TICI 2b-3) arteriją rekanalizuoti pavyko 164 (85,9 proc.) pacientams. Rekanalizacijos laipsnio pagal TICI skalę reikšmių dažnis pateikiamas 8 lentelėje.

**8 lentelė.** Rekanalizacijos laipsnio pagal TICI skalę pasitaikymo atvejai

TICI	TICI 0/1	TICI 2a	TICI 2b	TICI 3	Iš viso
Atvejų sk. %	15 (7,85%)	12 (6,28%)	62 (32,46%)	102 (53,4%)	191 (100%)

Didžioji dalis revaskuliarizacijų baigtos jau po pirmosios trombektominės sesijos – 85 atvejai (44,5 proc.), dviem sesijom – 41 atvejis (21,5 %) ir palengva atvejų su vis didesniu MTE sesijų skaičiumi mažėja (žr. 9 lentelę). 4 tiriamiesiems nepavyko atlikti nė vienos trombektominės sesijos. Vidutinis trombektominių sesijų skaičius – 2,2.

**9 lentelė.** MTE procedūrų pagal trombektominių sesijų skaičių pasitaikymo atvejai

MTE sesijų sk.	1	2	3	4	5	6	7	8	0
Atvejų sk. (n)	85	41	26	17	9	6	1	2	4
Atvejai (%)	44,5	21,47	13,61	8,9	4,71	3,14	0,52	1,05	2,09

Mažiau nei pusė MTE procedūrų – 84 atvejai (44,7 %) – buvo sėkmingos po pirmosios trombektominės sesijos (angl. *First pass success*).

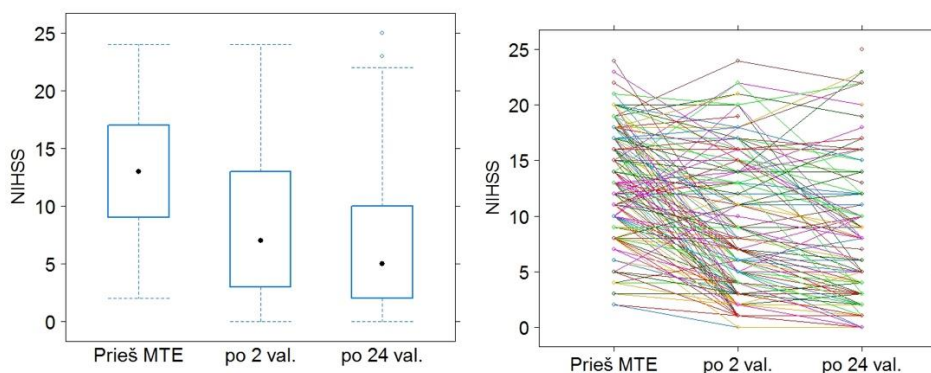
Didžiąją dalį pacientų (90,1 %, arba 172 atvejai) pavyko efektyviai panaudoti balioninį okliuzinį kateterį. Taip pat tyrimo metu nustatyta, kad daugumai pacientų vidinės miego arterijos žiotys pažeistoje pusėje buvo be hemodinamiškai reikšmingų susiaurėjimų (VMA stenozė nuo 0 iki 50%) – 141 atvejis (73,8%). Hemodinamiškai reikšminga stenozė (VMA stenozė 51–99%) stebėta 37 (19,4%) pacientams, o 11 (6,8%) ji buvo diagnozuota okliuzija. MTE procedūros metu VMA stentą implantuoti teko 29 tiriamiesiems (15,2%).

#### 4.1.4 Neurologinės būklės (NIH insulto skalė) dinamikos charakteristika

Neurologinė MTE gydytų pacientų būklė sparčiai gerėja, tai matome iš NIH insulto skalės balų vidurkio mažėjimo gydymo eigoje: tik atvykus NIHSS vidurkis lygus  $12,8 \pm 5$ , praėjus 2 val. po procedūros –  $8,3 \pm 5,9$ , o 24 val. po MTE krinta beveik dvigubai –  $6,7 \pm 6$ . Antrame grafike (10 pav.), kur pavaizduota kiekvieno paciento NIHSS dinamika, matome, kad nors vidutiniškai imant visus pacientus NIHSS su laiku mažėja, yra pacientų, kuriems NIHSS ilgainiui didėjo. Tai dažniausiai nesėkmingų MTE atvejai.

**10 lentelė.** Neurologinės būklės dinamikos NIHSS balais prieš procedūrą, 2 ir 24 val. po procedūros vertinimo skaitinės charakteristikos

Vertinimo momentas	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SN	Atvejų skaičius
Atvykus	2,00	9,00	13,00	12,83	17,00	24,00	5,00	185
2 val.	0,00	3,00	7,00	8,27	13,00	24,00	5,98	162
24 val.	0,00	2,00	5,00	6,71	10,00	25,00	6,04	175



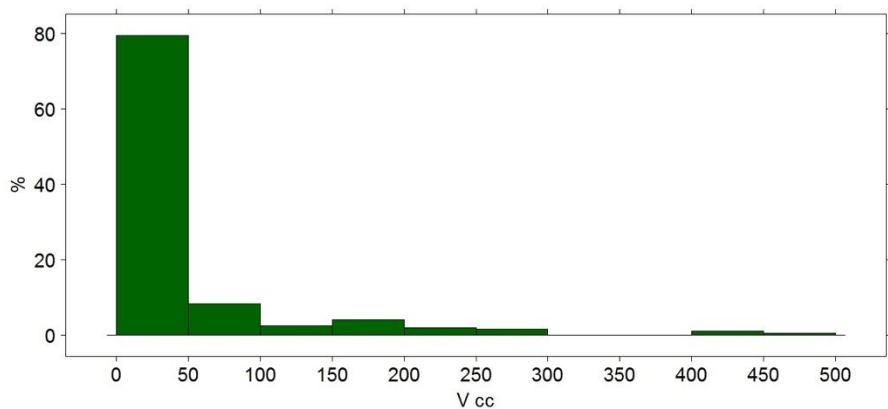
**10 pav.** NIHSS reikšmių stačiakampė diagrama (kairėje) ir kiekvieno paciento dinamika (dešinėje)

#### 4.1.5 Pirmosios paros (24 val.) KT charakteristika

Galutinis išemijos tūris, matuotas 24 val. nuo MTE, atliktos KT vaizduose, dažniausiai neviršijo 50 ml (žr. histogramą toliau). Pasitaikė tiriamųjų, kuriems po MTE nenustatyta jokių išeminių pakitimų, tačiau pasitaikė atvejų su beveik viso pusrutulio išeminiu pažeidimu. Kaip matyti 11 lentelėje, vidutinė galutinio išemijos tūrio reikšmė –  $41,5 \pm 77,5$ .

**11 lentelė.** Galutinio išemijos tūrio skaitinės charakteristikos

	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SN
V ml.	0,00	2,00	10,00	41,45	36,00	466,00	77,47



**11 pav.** Galutinio išemijos tūrio reikšmių pasiskirstymo histograma

#### 4.1.6 Funkcinės būklės dinamika (mRs skalė)

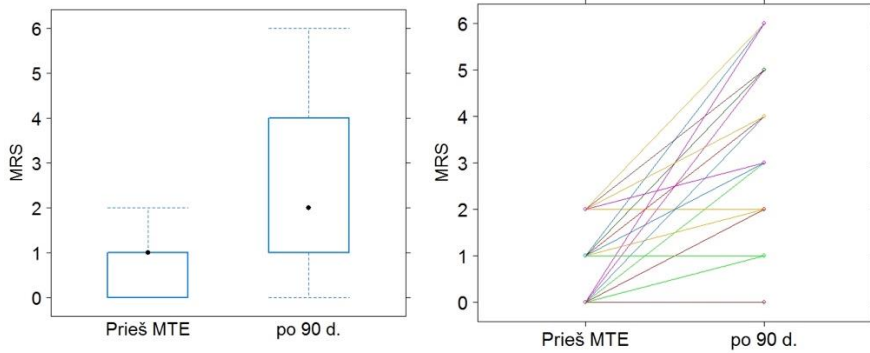
Kaip matyti 12 lentelėje, visi tiriamieji iki simptomų atsiradimo buvo funkciškai nepriklausomi (mRs siekė iki 2 balų), daugiausia atvejų, kai tiriamieji įvertinti nulinio arba vienu balu, atitinkamai 48,7% ir 42,9%. Vertinant funkcinę tiriamųjų būklę po 90 d., mRs balų skalė išsiplėtė iki šešių balų, kadangi ne visiems pavyko išvengti mažesnio ar didesnio neįgalumo laipsnio, pasitaikė ir mirties atvejų. Toliau pateikta kiekvieno paciento mRs balų dinamika (žr. diagramą dešinėje) rodo, kad iš prieš MTE buvusios bet kurios MRS reikšmės po 90 d. pasitaiko funkcinės būklės kritimas iki šešių balų (mirties).

**12 lentelė.** Funkcinės būklės vertinimo mRs balais skaitinės charakteristikos

MRS	0	1	2	3	4	5	6
Prieš (n) (%)	93 (48,69%)	82 (42,93%)	16 (8,38%)				
90d. po (n) (%)	40 (20,94%)	54 (28,27%)	24 (12,57%)	19 (9,95%)	19 (9,95%)	11 (5,76%)	24 (12,57%)

MRS vidurkis prieš simptomų pasireiškimą lygus  $0,6 \pm 0,6$ , po 90 d. – jau  $2,3 \pm 2$ .





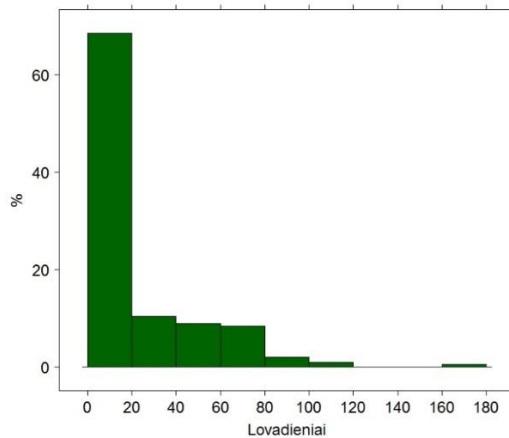
**12 pav.** MRS reikšmių stačiakampė diagrama (kairėje) ir MRS reikšmių dinamika pagal kiekvieną pacientą (dešinėje)

#### 4.1.7 Lovadieniai

Vidutinis lovadienių skaičius lygus  $23,1 \pm 26,4$ . Kaip matyti iš toliau pateikiamo grafiko, daugiausia (beveik 70%) atvejų tiriamieji VULSK praleido iki 20 dienų. Su išskirtinai dideliu lovadienių skaičiumi – 179 – pasitaikė tik vienas atvejis.

**13 lentelė.** Lovadienių skaitinės charakteristikos

	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	sd	NA
Lovadieniai	2,00	7,00	10,00	23,14	30,50	179,00	26,38	-



**13 pav.** Lovadienių pasiskirstymo histograma

#### 4.1.8 Nepageidaujamų įvykių periprocedūrinio ir vėlyvuojų sekimo periodu dažnis

14 lentelėje pateikti tam tikrų komplikacijų atvejų skaičiai. Daugiausia tai buvo asimptominės intrasmegeginės kraujosruvos (26 tiriamiesiems), 24 tiriamiesiems (12,6%) periprocedūriškai stebėta trombo fragmentacija ir distalinė embolizacija (prieš tai neokliuduotos šakos, pvz., priekinės smegenų arterijos), tiesa, didžioji dalis tokių embolizacijų buvo atvertos pakartotinių tromboektominių sesijų metu. Simptominės intrasmegeginės kraujosruvos (sISK) įvyko 12 (6,3%) tiriamųjų, nuo insulto mirė 13 (6,8%) pacientų.

**14 lentelė.** Komplikacijų skaitinė charakteristika

Komplikacija	0 - nestebėta	1 - stebėta
aISK	165 (86,39%)	26 (13,61%)
sISK	179 (93,72%)	12 (6,28%)
Distalinė embolizacija	167 (87,43%)	24 (12,57%)
Mirtis dėl insulto	178 (93,19%)	13 (6,81%)

Visas ISK ir SAH suskirsčius pagal anatominius-radiologinius požymius matyti, kad jos įvyko beveik kas 5-am tiriamajam (19,9%), tačiau paminėtina, kad tarp jų pasitaikė ir mišrių ISK atvejų (pvz., subarachnoidinė kraujosruva (SAH) kartu su hemoraginiu insultu (HI) ar parenchimine hemoragija (PH). Tokių atvejų pasitaikė 5.

**15 lentelė.** ISK tipų ir SAH skaitinė charakteristika

ISK Tipas	0	HI1	HI1/SAH	HI2	HI2/SAH	PH1	PH2	PH2/SAH	SAH
n.	153	8	1	9	2	2	8	2	6
(%)	(80,10%)	(4,19%)	(0,52%)	(4,71%)	(1,04%)	(1,04%)	(4,19%)	(1,04%)	(3,14%)

Didžioji dalis MTE operacijų atlikta taikant intraveninę nejautrą (bendrinė sedacija), labai maža dalis (8 atvejai) tik lokaliai nuskausminus punkcijos vietą, 11 taikant bendrinę nejautrą ir vienos procedūros metu nuo intraveninės nejautros pereita prie bendrinės.

**16 lentelė.** Taikytos nejautros skaitinė charakteristika

ANESTEZIJA	0	B	IV	IV/B
Kiekis n. (%)	8 (4,19%)	11 (5,76%)	171 (89,53%)	1 (0,52%)

(0) – be nejautros; (B) – bendrinė nejautra; (IV) – intraveninė nejautra; (IV/B) – taikyta abiejų tipų nejautra.

## 4.2 Ryšių tarp tiriamųjų nustatymas

## 4.2.1 MTE sėkmę lemiantys veiksniai

Šioje dalyje statistiškai vertiname, kurie veiksniai lemia MTE sėkmę. Ją iš pradžių apibrėšime TICI skale (TICI 2b ir TICI 3 laikoma sėkminga MTE procedūra). Kaip matyti iš 17 lentelės, tokių sėkmingų atvejų tyrime buvo gana daug – 164 (85,9%).

**17 lentelė.** Rekanalizacijos laipsnio skaitinė charakteristika

TICI	TICI 0/1	TICI2a	TICI2b	TICI3	Iš viso
Atvejų sk. (n)	15	12	62	102	191
%	7,85	6,28	32,46	53,40	100,00

Pirmiausia įvertiname, ar MTE sėkmės požymis susijęs su pacientų lytimi ir amžiumi. Kaip matyti iš 18 lentelės, MTE sėkmė ir lytis yra nepriklausomi požymiai ( $p = 0,99$ ), t.y. tiek moterims, tiek vyrams buvo atlikta 86 % sėkmingų MTE procedūrų ir apie 15 % nesėkmingų.

**18 lentelė.** MTE sėkmingų atvejų ir lyties požymio dažnių lentelė

MTE sėkminga	Moterys	Vyrai	Iš viso	Chi-squared test
Ne	15 (14,15%;55,56%)	12 (14,12%;44,44%)	27 (14,14%; 100%)	$p = 0,99$
Taip	91 (85,85%; 5,49%)	73 (85,88%;44,51%)	164 (85,86%;100%)	
Iš viso	106 (100%; 55,5%)	85 (100%; 44,5%)	191 (100%; 100%)	

Nors iš 19 lentelėje pateiktų charakteristikų matome, kad sėkmingų MTE atveju pacientų vidutinis amžius šiek tiek mažesnis nei tų, kuriems MTE buvo nesėkminga, šie amžiaus skirtumai nėra statistiškai reikšmingi ( $p = 0,1702$ ).

**19 lentelė.** MTE sėkmės ir tiriamųjų amžiaus sąsajų skaitinė charakteristika

MTE sėkmė (TICI skalė)	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SD	t-test
Ne	37	66	71	70,81	76,5	90	10,98	p=0,1702
Taip	24	62	69	67,61	75	95	11,247	

**4.2.2 MTE sėkmė ir gretutinė patologija**

MTE sėkmė (TICI2b ir TICI3) statistiškai reikšmingai nėra susijusi nė su viena pacientų turima gretutine liga (20 lentelė).

**20 lentelė.** MTE sėkmės ir gretutinių susirgimų sąsajų skaitinė charakteristika

		MTE nesėkminga (TICI 0 – 2a)	MTE sėkminga (TICI 2b-3)	Iš viso	Chi-squared test
PAH	-	0 (0%; 0%)	24 (14,63%; 100%)	24 (12,57%; 100%)	-
	+	27 (100%; 16,17%)	140 (85,37%; 83,83%)	167 (87,43%; 100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,14%)	164 (100%; 85,86%)	191 (100%; 100%)	
Lėtinis ŠN	-	13 (48,15%; 10,83%)	107 (65,24%; 89,17%)	120 (62,83%; 100%)	p=0,1366
	+	14 (51,85%; 19,72%)	57 (34,76%; 80,28%)	71 (37,17%; 100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,14%)	164 (100%; 85,86%)	191 (100%; 100%)	
KŠL	-	13 (48,15%; 12,26%)	93 (56,71%; 87,74%)	106 (55,5%; 100%)	p=0,5351
	+	14 (51,85%; 16,47%)	71 (43,29%; 83,53%)	85 (44,5%; 100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,14%)	164 (100%; 85,86%)	191 (100%; 100%)	
PV	-	15 (55,56%; 15,96%)	79 (48,47%; 84,04%)	94 (49,47%; 100%)	p=0,635
	+	12 (44,44%; 12,5%)	84 (51,53%; 87,5%)	96 (50,53%; 100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,21%)	163 (100%; 85,79%)	190 (100%; 100%)	
II tipo CD	-	20 (76,92%; 13,07%)	133 (81,1%; 86,93%)	153 (80,53%; 100%)	p=0,8159

	+	6 (23,08%; 16,22%)	31 (18,9%; 83,78%)	37 (19,47%; 100%)	
	Iš viso	26 (100%; 13,68%)	164 (100%; 86,32%)	190 (100%; 100%)	
Dislipide- mija	-	12 (44,44%; 13,95%)	74 (45,4%; 86,05%)	86 (45,26%; 100%)	p=0,99
	+	15 (55,56%; 14,42%)	89 (54,6%; 85,58%)	104 (54,74%;100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,21%)	163 (100%; 85,79%)	190 (100%; 100%)	
Rūkymas	-	16 (66,67%; 13,68%)	101 (66,01%; 86,32%)	117 (66,1%; 100%)	p=0,99
	+	8 (33,33%; 13,33%)	52 (33,99%; 86,67%)	60 (33,9%; 100%)	
	Iš viso	24 (100%; 13,56%)	153 (100%; 86,44%)	177 (100%; 100%)	
Buvęs insultas	-	23 (85,19%; 14,94%)	131 (79,88%; 85,06%)	154 (80,63%;100%)	p=0,7011
	+	4 (14,81%; 10,81%)	33 (20,12%; 89,19%)	37 (19,37%; 100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,14%)	164 (100%; 85,86%)	191 (100%; 100%)	
VMA stenožė 0– 50%	-	8 (29,63%; 16,33%)	41 (25,15%; 83,67%)	49 (25,79%; 100%)	p=0,7987
	+	19 (70,37%; 13,48%)	122 (74,85%; 86,52%)	141 (74,21%;100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,21%)	163 (100%; 85,79%)	190 (100%; 100%)	
VMA stenožė 51–99%	-	21 (77,78%; 13,73%)	132 (80,98%; 86,27%)	153 (80,53%;100%)	p=0,8989
	+	6 (22,22%; 16,22%)	31 (19,02%; 83,78%)	37 (19,47%; 100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,21%)	163 (100%; 85,79%)	190 (100%; 100%)	
VMA stenožė 100%	-	24 (88,89%; 13,41%)	155 (95,09%; 86,59%)	179 (94,21%;100%)	p=0,4046
	+	3 (11,11%; 27,27%)	8 (4,91%; 72,73%)	11 (5,79%; 100%)	
	Iš viso	27 (100%; 14,21%)	163 (100%; 85,79%)	190 (100%; 100%)	

(+) – turėjo gretutinį susirgimą / veiksnį; (-) – neturėjo gretutinio susirgimo / veiksnio įtakos; PAH – pirminė arterinė hipertenzija; Lėtinis ŠN – lėtinis širdies nepakankamumas; PV – prieširdžių virpėjimas; II tipo CD – antrojo tipo cukrinis diabetas; VMA – vidinė miego arterija.

Iš toliau pateiktos lentelės matome, kad iš visų į tyrimą įtrauktų laiko intervalų, tik MTE procedūros laikas susijęs su MTE sėkme ( $p < 0,0001$ ): sėkmingos MTE procedūros atveju MTE trukmė buvo beveik perpus trumpesnė negu nesėkmingos, atitinkamai 42,65 min. ir 74,22 min.

**21 lentelė. MTE sėkmės ir laiko intervalų charakteristika**

Laiko intervalas / min.	MTE sėkmė	min.	Q1	Medi-ana	Vidurkis	Q3	Max	SD	t-test, WT
Simptomai – gyd. neurologas	Ne	30,00	65,25	93,00	115,04	126,75	408,00	87,96	p=0,4647, p=0,5886
	Taip	1,00	70,00	99,00	130,21	155,00	1320,00	140,19	
	Visi	1,0	66,5	98,0	128,0	150,0	1320,0	133,89	
Gyd. neurologas – KT	Ne	13,00	20,00	36,00	38,56	42,00	151,00	29,789	p=0,3593, p=0,9636
	Taip	7,00	24,00	31,00	33,10	40,00	110,00	14,75	
	Visi	7,00	22,00	31,00	33,88	40,00	151,00	17,684	
KT - MTE	Ne	10,00	36,00	53,00	54,96	65,50	194,00	34,05	p=0,9592, p=0,9364
	Taip	10,00	35,00	49,50	54,60	69,00	246,00	29,05	
	Visi	10,00	35,00	50,00	54,66	69,00	246,00	29,716	
MTE trukmė (punkcija-rekanalizacija)	Ne	15,00	59,50	70,00	74,22	88,50	185,00	32,911	p<0,0001, p<0,0001
	Taip	10,00	25,00	37,50	42,65	55,00	140,00	23,393	
	Visi	10,00	25,00	40,00	47,11	60,00	185,00	27,19	
Simptomai – rekanalizacija	Ne	125,00	240,00	260,00	284,35	315,00	635,00	106,76	p=0,279, p=0,0530
	Taip	85,00	188,75	233,00	258,06	290,00	1480,00	145,72	
	Visi	85,0	191,2	240,0	261,8	297,0	1480,0	140,86	
Gyd. neurologas – IVT	Ne	20,00	23,25	32,50	40,50	44,00	120,00	28,29	p=0,8568, p=0,4657
	Taip	7,00	29,50	38,00	38,95	50,00	87,00	15,61	
	Visi	7,0	27,0	37,0	39,21	49,0	120,0	18,11	

IVT buvo taikyta mažesnei daliai visų į tyrimą įtrauktų pacientų – 71 (37,2 %).

IVT taikymas ir MTE sėkmė – nepriklausomi požymiai ( $p = 0,52$ ), t. y. ir tų, kuriems buvo taikyta IVT, ir tų, kuriems ne, MTE sėkmingų procedūrų procentas panašus – be IVT buvo stebėta 87,2%, taikant IVT – 83,1% sėkmingų MTE procedūrų.

**22 lentelė.** MTE sėkmės ir IVT sąsajos skaitinė charakteristika

MTE sėkmė	IVT=0	IVT=1	Iš viso	Chi-squared test
Ne	15 (12,82%; 55,56%)	12 (16,9%; 44,44%)	27 (14,36%; 100%)	p=0,5294
Taip	102 (87,18%; 63,35%)	59 (83,1%; 36,65%)	161 (85,64%; 100%)	
Iš viso	117 (100%; 62,23%)	71 (100%; 37,77%)	188 (100%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

#### 4.2.3 Kombinuotos terapijos įtaka MTE parametrams

Patikrinome, ar svarbūs periprocedūriniai veiksniai (trombektominių sesijų skaičius, MTE trukmė, rekanalizacija po pirmosios sesijos) yra susiję su IVT taikymu.

Kaip matyti iš 23 lentelės, nei vidutinis trombektominių sesijų skaičius, nei vidutinė MTE trukmė nesusiję su IVT taikymu, atitinkamai  $p = 0,78$  ir  $p = 0,77$ .

**23 lentelė.** IVT taikymo ir MTE parametų sąsajų skaitinė charakteristika

	IVT	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SD	t-test, WT
MTE sesijos	Ne	1,00	1,00	2,00	2,16	3,00	8,00	1,478	p=0,7829, p=0,9203
	Taip	0,00	1,00	2,00	2,23	3,00	8,00	1,70	
	Visi	0,00	1,00	2,00	2,18	3,00	8,00	1,56	
MTE trukmė min.	Ne	10,00	25,00	40,00	47,51	60,00	185,00	29,77	p=0,778, p=0,597
	Taip	12,00	30,00	45,00	46,44	60,00	107,00	22,34	
	Visi	10,00	25,00	40,00	47,11	60,00	185,00	27,19	



Rekanalizacija po pirmosios sesijos taip pat nesusijusi su IVT ( $p = 0,99$ ), t.y. ir tiems pacientams, kuriems buvo suleista IVT, ir tiems, kuriems nebuvo, MTE procedūra iš pirmo karto pavyko apie 45% (žr. lentelę toliau).

**24 lentelė.** IVT taikymo ir pirmosios trombektominės sesijos sėkmės sąsajos skaitinė charakteristika

Pirmoji sesija sėkminga	IVT netaikyta	IVT taikyta	Iš viso	Chi-squared test
NE	66 (55%; 63,46%)	38 (55,88%;36,54%)	104 (55,32%;100%)	p=0,99
TAIP	54 (45%; 64,29%)	30 (44,12%;35,71%)	84 (44,68%; 100%)	
Iš viso	120 (100%;63,83%)	68 (100%; 36,17%)	188 (100%; 100%)	

#### 4.2.4 Kombinuotos terapijos įtaka lovdienių skaičiumi

Kaip matyti iš 25 lentelės, lovdienių skaičiaus vidurkis kiek didesnis tų pacientų, kuriems IVT buvo taikyta, bet šis skirtumas nėra statistiškai reikšmingas ( $p=0,46$ ).

**25 lentelė.** IVT taikymo ir lovdienių sąsajos skaitinė charakteristika

	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SD	p
IVT=0	2,00	7,00	11,00	22,04	27,25	179,00	25,797	0,4629
IVT=1	2,00	7,00	9,00	25,00	41,50	113,00	27,44	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

#### 4.2.5 Kombinuotos terapijos įtaka tiriamųjų neurologinės būklės dinamikai

26 lentelėje pateiktos NIHSS skaitinės kiekvienam laiko momentui (atvykus, 2 val. ir 24 val. po procedūros) atskirai pacientams, kuriems IVT buvo taikyta, ir atskirai tiems, kuriems IVT taikyta nebuvo. Matome, kad NIHSS vidurkis šiek tiek mažesnis tų pacientų, kuriems IVT buvo taikyta, bet ar šis skirtumas statistiškai reikšmingas, įvertinome naudodami mišrųjį tiesinį modelį.

**26 lentelė.** IVT taikymo ir NIHSS dinamikos skaitinė charakteristika

IVT taikymas	Laiko momentas	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SD
IVT=0	Atvykus	2,00	10,00	13,00	13,24	17,00	24,00	5,064
	Po 2 val.	0,00	3,25	7,00	8,51	13,00	24,00	6,184
	Po 24 val.	0,00	2,00	5,00	6,66	10,00	25,00	6,109
IVT=1	Atvykus	4,00	8,00	12,00	12,18	16,00	23,00	4,847
	Po 2 val.	0,00	3,00	6,00	7,87	12,25	21,00	5,634
	Po 24 val.	0,00	2,00	5,00	6,80	10,00	23,00	5,991

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

Pirmiausia palyginome momentą „Atvykus“ su momentu „Po 2 val.“ Iš 27 lentelės matome, kad po 2 val. NIHSS sumažėja vidutiniškai 4,64 balo ( $p < 0,0001$ ), bet šis sumažėjimas tarp tų pacientų, kuriems buvo taikyta IVT, ir tų, kuriems ne, statistiškai reikšmingai nesiskiria ( $p = 0,82$ ).

**27 lentelė.** Regresijos modeliu įvertinti kombinuotos terapijos ir neurologinės būklės parametrai, jų standartinė paklaida ir statistinis reikšmingumas praėjus 2 val. po procedūros

Mišriojo tiesinio modelio įvertinti parametrai	Parametrų įverčiai (standartinė paklaida), parametro reikšmingumas p
Fiksuoti parametrai	
Laisvasis narys	13,19 (0,47), $p = 0,00$
IVT taikymas	-1,01 (0,75), $p = 0,182$
Po 2 val.	-4,64 (0,55), $p = 0,00$
IVT taikymas* Po 2 val.	0,21 (0,89), $p = 0,82$

Lygindami momentą „Po 24 val.“ su momentu „Po 2 val.“, iš 28 lentelės matome, kad vidutinis pokytis tarp šių dviejų laiko momentų yra -2,13 ( $p < 0,0001$ ), bet statistiškai reikšmingo skirtumo šių dviejų laiko momentų dinamikoje tarp tų pacientų, kuriems IVT buvo taikyta, ir tų, kuriems ne, nėra ( $p = 0,087$ ).

**28 lentelė.** Regresijos modeliu įvertinti kombinuotos terapijos ir neurologinės būklės parametrai, jų standartinė paklaida ir statistinis reikšmingumas praėjus 2–24 val. po procedūros

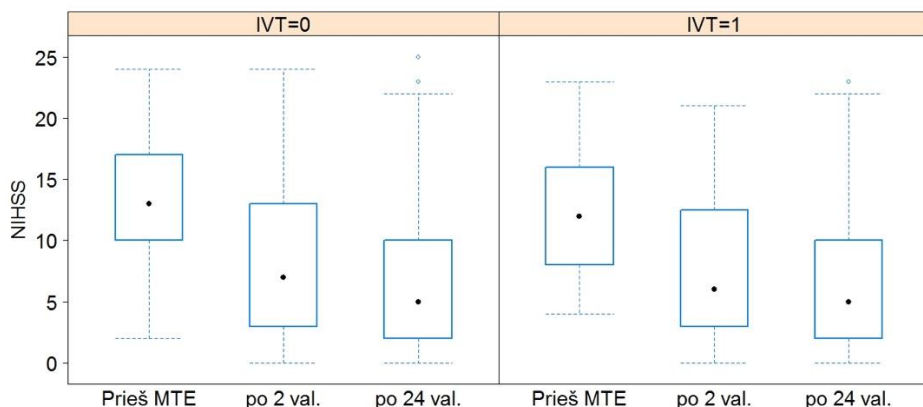
Mišriojo tiesinio modelio įvertinti parametrai	Parametų įverčiai (standartinė paklaida), parametro reikšmingumas p
Fiksuoti parametrai	
Laisvasis narys	9,02 (0,59), p = 0,000
IVT taikymas	-0,92 (0,96), p = 0,342
Po 24 val.	-2,13 (0,33), p = 0,000
IVT taikymas* Po 24 val.	0,93 (0,54), p = 0,086

Lyginant momentą „Po 24 val.“ su momentu „Atvykus“, NIHSS vidutiniškai sumažėja -6,39 ( $p < 0,0001$ ), ir šis sumažėjimas tarp IVT grupių statistiškai reikšmingai nesiskiria ( $p = 0,28$ ). Tai matome iš 29 lentelės.

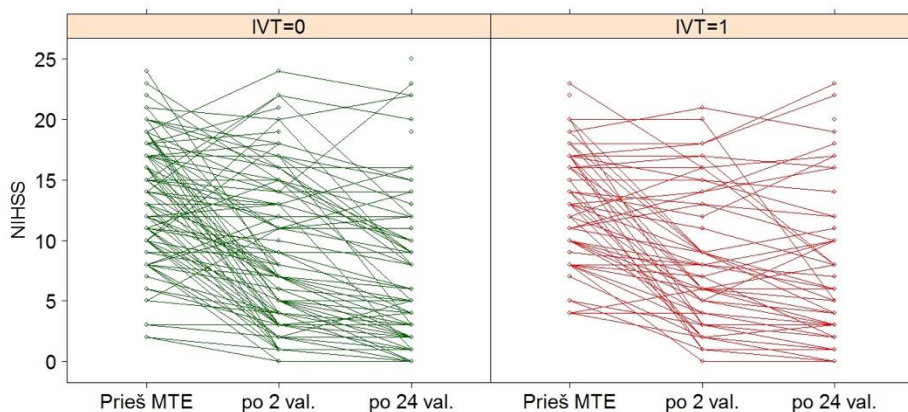
**29 lentelė.** Regresijos modeliu įvertinti kombinuotos terapijos ir neurologinės būklės parametrai, jų standartinė paklaida ir statistinis reikšmingumas praėjus 24 val. po procedūros

Mišriojo tiesinio modelio įvertinti parametrai	Parametų įverčiai (standartinė paklaida), parametro reikšmingumas p
Laisvasis narys	13,20 (0,47), p = 0,000
IVT taikymas	-1,01 (0,75), p = 0,180
Po 24 val.	-6,39 (0,56), p = 0,000
IVT taikymas* Po 24 val.	0,97 (0,90), p = 0,278

14 ir 15 pav. iliustruoja aprašytą NIHSS dinamiką pagal IVT grupes



**14 pav.** Neurologinės būklės pokyčio (NIHSS balais) stačiakampė diagrama: kairėje be IVT (IVT = 0), dešinėje taikant IVT (IVT = 1)



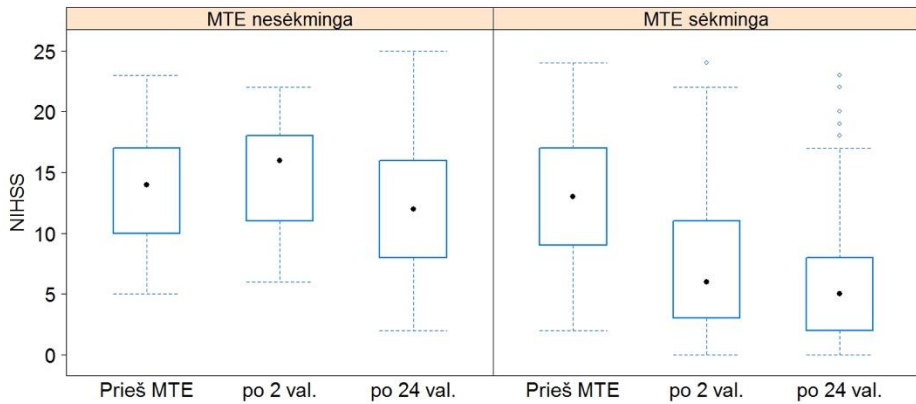
**15 pav.** Neurologinės būklės pokytis (NIHSS balais) pagal kiekvieną pacientą: kairėje be IVT (IVT=0), dešinėje taikant IVT (IVT=1)

#### 4.2.6 MTE sėkmės įtaka neurologinės būklės pokyčiui

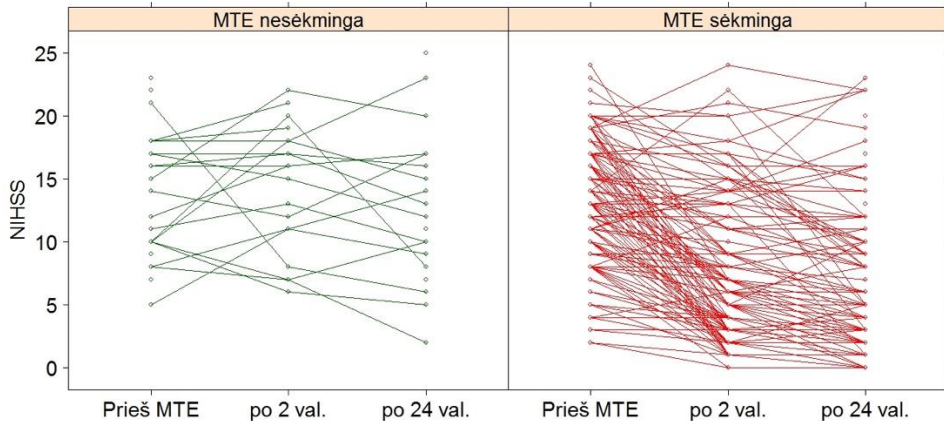
30 lentelėje pateikiamos NIHSS skaitinės charakteristikos kiekvienu laiko momentu atskirai tų pacientų, kuriems MTE buvo sėkminga (TICI 2b-3), ir tų, kuriems ne (nesėkmingų buvo 27, sėkmingų 164 procedūros). Ir iš lentelės (30), ir iš grafikų (16, 17 pav.) matome, kad NIHSS vidurkis sėkmingų MTE procedūrų atveju iš tikrųjų kinta labiau.

**30 lentelė.** Sėkmingos rekanalizacijos įtaka neurologinės būklės pokyčiui.

MTE sėkminga	NIHSS momentas	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SD	N
Ne	Atvykus	5,00	10,00	14,00	13,44	17,00	23,00	5,09	27
	Po 2 val.	6,00	11,00	16,00	14,55	18,00	22,00	4,90	20
	Po 24 val.	2,00	8,00	12,00	12,48	16,00	25,00	5,89	21
Taip	Atvykus	2,00	9,00	13,00	12,73	17,00	24,00	4,99	158
	Po 2 val.	0,00	3,00	6,00	7,39	11,00	24,00	5,58	142
	Po 24 val.	0,00	2,00	5,00	5,93	8,00	23,00	5,65	154



**16 pav.** Neurologinės būklės pokyčio (NIHSS balais) ir MTE rezultato stačiakampė diagrama



**17 pav.** Neurologinės būklės pokytis (NIHSS balais) pagal MTE rezultatus

Sėkmingų MTE atveju pacientų NIHSS po 2 val. vidutiniškai yra 6,38 balo mažesnis nei nesėkmingų MTE procedūrų atveju ( $p < 0,0001$ ). Lyginamas NIHSS pokytis tarp 2 val. ir 24 val. statistiškai reikšmingai nesiskiria tarp tų pacientų, kuriems MTE buvo sėkminga, ir tų, kuriems ne ( $p = 0,710$ ). O lyginant NIHSS po 24 val. su NIHSS prieš, jis vidutiniškai 6,173 balo mažesnis tų pacientų, kuriems MTE buvo sėkminga, negu tų, kuriems MTE buvo nesėkminga ( $p < 0,0001$ ). Žr. 31 lentelę.

**31 lentelė.** Regresijos modelių įvertinti MTE rezultato ir neurologinės būklės pokyčio skirtinguose intervaluose parametrai, jų standartinė paklaida ir statistinis reikšmingumas

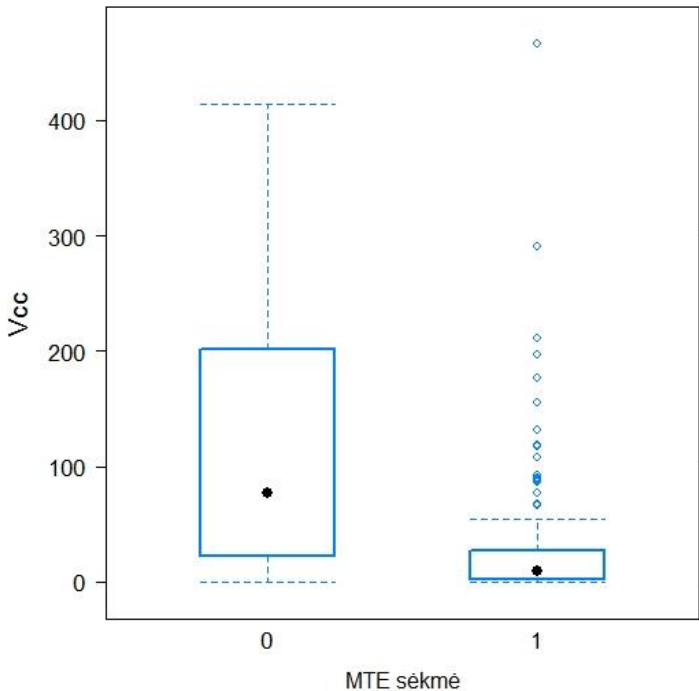
Lyginami momentai	Mišriojo tiesinio modelio parametrai	Parametų įverčiai (standartinė paklaida), parametro reikšmingumas p
NIHSS Po 2 val. su NIHSS atvykus	Laisvasis narys	13,44 (0,96), p=0,000
	Po 2 val.	1,04 (1,12), p=0,353
	MTE_sėkminga	-0,75 (1,04), p=0,475
	Po 2 val.*MTE sėkminga	<b>-6,38 (1,20), p=0,000</b>
NIHSS po 24 val. su NIHSS po 2 val.	Laisvasis narys	14,54 (1,19) p=0,000
	Po 24 val.	-1,48 (0,80), p=0,067
	MTE_sėkminga	-6,79 (1,28), p=0,000
	Po 24 val.*MTE sėkminga	-0,32 (0,85), p=0,710
NIHSS po 24 val. su NIHSS atvykus	Laisvasis narys	13,44 (0,963), p=0,000
	Po 24 val.	-0,564 (1,162), p=0,628
	MTE_sėkminga	-0,746 (1,041), p=0,475
	Po 24 val.*MTE sėkminga	<b>-6,173 (1,242), p=0,000</b>

#### 4.2.7 MTE sėkmės įtaka galutiniam išemijos tūriui

Iš 32 lentelės matome, kad sėkmingų MTE atvejų galutinio išemijos tūrio vidurkis žymiai mažesnis ( $p = 0,0002$ ), t.y. lygus  $26,6 \pm 54,9$  ml; Taip pat matomas nemažas vidurkių išsibarstymas po sėkmingų procedūrų (žr. 18 pav.). MTE nesėkmės atveju galutinis išeminis tūris vidutiniškai didėja 100 ml iki  $129,5 \pm 124,8$  ml.

**32 lentelė.** MTE sėkmės ir galutinio išeminio tūrio ryšio skaitinė charakteristika

MTE sėkminga	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SN	Atvejų sk.	p
Ne	0,00	23,00	77,00	129,48	202,00	414,00	124,8	27	t-test p=0,0002 MW test p<0,0001
Taip	0,00	2,00	9,00	26,95	27,00	466,00	54,92	164	



**18 pav.** MTE sėkmės ir galutinio išeminio tūrio stačiakampė diagrama

#### 4.2.8 Kombinuotos terapijos įtaka funkicinei būklei (MRS skalė)

33 lentelėje pateiktos MRS skaitinės charakteristikos prieš simptomų atsiradimą ir 90 d. po MTE atskirai pacientams, kuriems IVT buvo taikyta, ir atskirai tiems, kuriems IVT netaikyta. Matome, kad MRS vidurkis kombinuotos terapijos (IVT=1) grupėje šiek tiek mažesnis ir prieš simptomų atsiradimą, ir praėjus 90 d. po gydymo.

Kad įvertintume ryšį, ar skiriasi MRS dinamika tų pacientų, kuriems IVT taikyta, ir tų, kuriems ne, naudojome mišrųjį tiesinį modelį (angl. *Mixed linear model*). Iš 33 lentelės matome, kad tų, kuriems buvo taikyta IVT, MRS vidutiniškai 0,30 balo mažesnis ( $p = 0,0016$ ). Lyginant du laiko momentus (prieš MTE ir po 90 d.), MRS vidutinis pokytis po 90 d. lygus 1,69 ( $p < 0,0001$ ), ir šis MRS pokytis statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo tų, kuriems IVT buvo taikyta ir kuriems nebuvo ( $p = 0,879$ ). Toliau pateikiami grafikai iliustruoja šiuos rezultatus. Pirmas grafikas yra stačiakampė diagrama, kurioje vaizduojamos MRS skaitinės charakteristikos, antras – MRS dinamika kiekvienam pacientui.

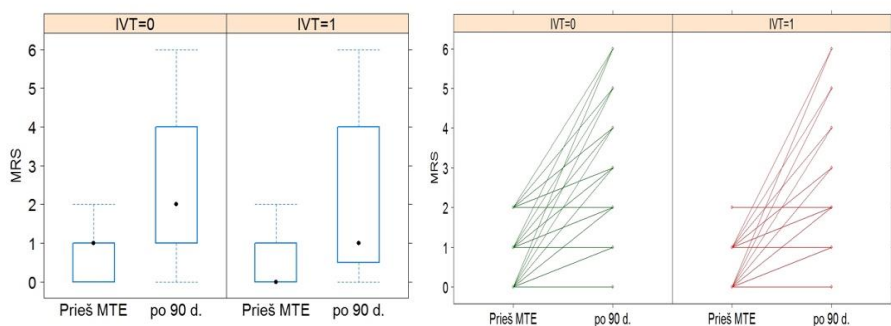
### 33 lentelė. IVT taikymo ir MRS dinamikos skaitinė charakteristika

MRS	IVT	min.	Q1	Mediana	Vidurkis	Q3	Max	SD
Prieš	IVT=0	0,00	0,00	1,00	0,71	1,00	2,00	0,666
Po 90 d.		0,00	1,00	2,00	2,40	4,00	6,00	2,051
Prieš	IVT=1	0,00	0,00	0,00	0,41	1,00	2,00	0,549
Po 90 d.		0,00	0,50	1,00	2,06	4,00	6,00	1,970

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

### 34 lentelė. Regresijos modelių įvertinta kombinuotos terapijos įtaka MRS vertei po 90 dienų

Mišriojo tiesinio modelio įvertinti parametrai	Parametrų įverčiai (standartinė paklaida), parametro reikšmingumas p
Laisvasis narys	0,71 (0,06), p = 0,000
IVT taikymas	-0,30 (0,09), p = 0,002
MRS po 90 d.	1,69 (0,18), p = 0,000
IVT taikymas*MRS po 90 d.	-0,04 (0,29), p = 0,879



**19 pav.** MRS skaitinės charakteristikos stačiakampė diagrama (kairėje) ir MRS dinamika kiekvienam pacientui (dešinėje)

#### 4.2.9 Kombinuotos terapijos įtaka funkinei būklei (MRS skalė) priklausomai nuo trombolitiko dozės

Iš 35 lentelėje įvertinto mišraus tiesinio modelio rezultatų matome, kad visų IVT dozių grupėse funkcinė būklės pokytis, matuojant mRS balais, buvo reikšmingas, tačiau atskirų dozių grupių jis šiek tiek skiriasi: didžiausias mRS pokytis stebimas 100% dozės grupėje, vidutiniškai ( $2,15 \pm 0,34$ ,  $p < 0,0001$ ), bet jo skirtumai nuo likusių dozių nėra statistiškai reikšmingi (žr. 36 lentelę, kur lyginant MRS dinamiką tarp IVT dozių < 30% ir 100%,  $p = 0,60$ ; lyginant



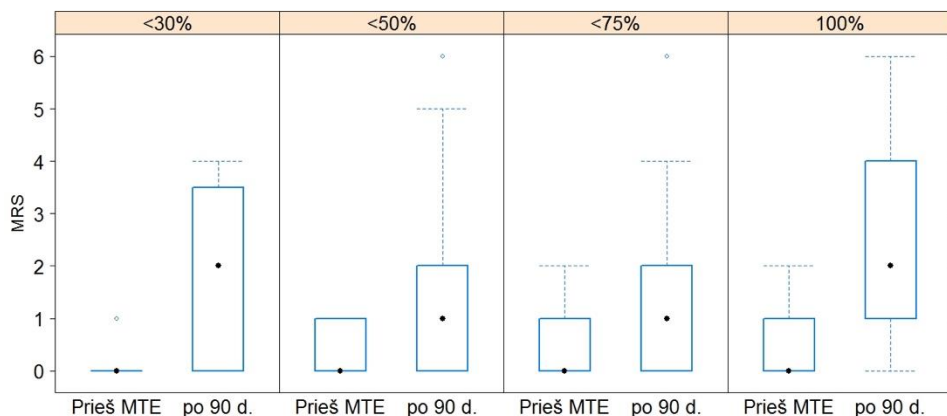
MRS dinamiką tarp IVT dozių < 50% ir 100%,  $p = 0,08$ ; tarp IVT dozių < 75% ir 100%,  $p = 0,11$ ).

**35 lentelė.** Regresijos modeliu įvertintas kombinuotos terapijos skirtingų IVT dozių įtaka MRS vertei po 90 dienų

Mišriojo tiesinio modelio įvertinti parametrai	Parametrų įverčiai (standartinė paklaida), parametro reikšmingumas p
Laisvasis narys	0,14; (0,21); $p=0,497$
IVT dozė < 50%	0,29; (0,25); $p=0,244$
IVT dozė < 75%	0,36; (0,26); $p=0,168$
IVT dozė 100%	0,27; (0,23); $p=0,246$
IVT dozė < 30%* po 90 d.	1,71; (0,75); $p=0,025$
IVT dozė < 50%* po 90 d.	1,06; (0,49); $p=0,035$
IVT dozė < 75%* po 90 d.	1,14; (0,53); $p=0,034$
IVT dozė 100%* po 90 d.	2,15; (0,34); $p=0,000$

**36 lentelė.** Regresijos modeliu įvertintas kombinuotos terapijos IVT dozių įtakos, lyginant su 100 proc. doze, reikšmingumas MRS vertei po 90 dienų

Mišriojo tiesinio modelio įvertinti parametrai	Parametrų įverčiai (standartinė paklaida), parametro reikšmingumas p
Laisvasis narys	-1,74; 0,37; $p = 0,00$
IVT dozė < 30% (lyginame su IVT doze 100%)	-0,43; 0,82; $p = 0,60$
IVT dozė < 50% (lyginame su IVT doze 100%)	-1,08; 0,60; $p = 0,08$
IVT dozė < 75% (lyginame su IVT doze 100%)	-1,00; 0,63; $p = 0,11$



**20 pav.** IVT dozių ir mRS reikšmių pokyčio stačiakampė diagrama

#### 4.2.10 Kombinuotos terapijos įtaka komplikacijų dažniui

Asimptominių ISK (neskaičiuojant SAH) pasitaikė šiek tiek dažniau tiems pacientams, kuriems IVT nebuvo taikyta ( $p = 0,054$ ): 14,17% tiems, kuriems IVT netaikyta, ir 4,23% tiems, kuriems taikyta. Bet aISK duomenų tyrime labai mažai, t.y. tik 20 atvejų iš 191, todėl ši išvada turėtų būti tikslinama surinkus daugiau duomenų.

**37 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir aISK dažnis

	aISK=0 – Nėra	aISK=1 – Yra	Iš viso	Chi-squared test
IVT=0	103 (60,23%;85,83%)	17 (85%; 14,17%)	120 (62,83%;100%)	p=0,054
IVT=1	68 (39,77%; 95,77%)	3 (15%; 4,23%)	71 (37,17%; 100%)	
Iš viso	171 (100%; 89,53%)	20 (100%; 10,47%)	191 (100%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

Kadangi išskaidant asimptomines komplikacijas atskirai pagal tipus, HI2 ir PH1 atvejų nepasitaiko IVT=1 ir IVT=0 grupėse, tai HI1 ir HI2 tipus sujungėme į vieną grupę, o PH1 ir PH2 – į kitą grupę ir patikrinome hipotezę, ar IVT taikymas susijęs su HI ir su PH komplikacijomis atskirai.

**38 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir aISK tipo skaitinė charakteristika

	aISK nepasireiškę	aISK (HI1)	aISK (HI2)	aISK (PH1)	aISK (PH2)	Iš viso
IVT=0	102	5	9	0	4	120
IVT=1	63	3	0	1	4	71
Iš viso	165	8	9	1	8	191

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

Kaip matome iš toliau pateikiamų lentelių, IVT taikymas nesusijęs nei su HI, nei su PH skaičiumi, atitinkamai  $p = 0,138$  ir  $p = 0,415$ .

**39 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir HI skaitinė charakteristika

	aISK (nepasireiškę/PH)	aISK (HI)	Iš viso	Chi- squared test
IVT=0	106 (60,92%; 88,33%)	14 (82,35%; 11,67%)	120 (62,83%; 100%)	p=0,1382
IVT=1	68 (39,08%; 95,77%)	3 (17,65%; 4,23%)	71 (37,17%; 100%)	
Iš viso	174 (100%; 91,1%)	17 (100%; 8,9%)	191 (100%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

**40 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir PH skaitinė charakteristika

	aISK (nepasireiškę/HI)	aISK (PH)	Iš viso	Chi- squared test
IVT=0	116 (63,74%; 96,67%)	4 (44,44%; 3,33%)	120 (62,83%; 100%)	p=0,4147
IVT=1	66 (36,26%; 92,96%)	5 (55,56%; 7,04%)	71 (37,17%; 100%)	
Iš viso	182 (100%; 95,29%)	9 (100%; 4,71%)	191 (100%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

Simptominių intrasmegeinių kraujosruvų (sISK) skaičius su IVT taikymu statistiškai reikšmingai nesusiję požymiai ( $p = 0,2083$ ), t. y. ir tų pacientų, kuriems buvo taikyta IVT, ir tų, kuriems ne, sISK skaičius reikšmingai nesiskyrė, tačiau kiek daugiau jų pasitaikė kombinuotos terapijos grupėje (9,8% prieš 4,17% – žr. 41 lentelę). Bendras sISK skaičius mažas, todėl išvadų patikimumas gali būti ribotas.

**41 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir sISK skaitinė charakteristika

	sISK nepasireiškė	sISK pasireiškė	Iš viso	Chi-squared test
IVT=0	115 (64,25%; 95,83%)	5 (41,67%; 4,17%)	120 (62,83%; 100%)	p=0,2083
IVT=1	64 (35,75%; 90,14%)	7 (58,33%; 9,86%)	71 (37,17%; 100%)	
Iš viso	179 (100%; 93,72%)	12 (100%; 6,28%)	191 (100%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

SAH skaičius tuo atveju, kai IVT nebuvo taikyta, didesnis nei tuo, kai IVT buvo taikyta, atitinkamai 7,5% ir 2,8%, bet šie skirtumai nėra statistiškai reikšmingi ( $p = 0,307$ ). Tačiau SAH kombinuotos terapijos taikymo atvejų buvo tik du, dėl to reikėtų šią išvadą tikslinti surinkus daugiau duomenų.

**42 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir SAH dažnis

	SAH=0	SAH=1	Iš viso	Chi-squared test
IVT=0	111 (61,67%;92,5%)	9 (81,82%; 7,5%)	120 (62,83%;100%)	p=0,3071
IVT=1	69 (38,33%;97,18%)	2 (18,18%; 2,82%)	71 (37,17%; 100%)	
Iš viso	180 (100%; 94,24%)	11 (100%; 5,76%)	191 (100%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

Mirčių nuo insulto skaičius su IVT taikymu taip statistiškai reikšmingai nesusiję požymiai ( $p = 0,843$ ).

**43 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir mirčių dažnis

	Mirtis dėl insulto (-)	Mirtis dėl insulto (+)	Iš viso	Chi-squared test
IVT=0	111 (62,36%;92,5%)	9 (69,23%; 7,5%)	120 (62,83%;100%)	p=0,8433
IVT=1	67 (37,64%;94,37%)	4 (30,77%; 5,63%)	71 (37,17%; 100%)	
Iš viso	178 (100%; 93,19%)	13 (100%; 6,81%)	191 (100%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

Distalinės embolizacijos atvejų skaičius, kai IVT nebuvo taikyta, yra didesnis nei tada, kai IVT buvo taikyta, atitinkamai 15,9% ir 7,04%, bet šie skirtumai nėra statistiškai reikšmingi ( $p = 0,117$ ).

**44 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir distalinės embolizacijos dažnis

	Distalinė embolizacija=0	Distalinė embolizacija =1	Iš viso	Chi-squared test
IVT=0	100 (60,24%; 84,03%)	19 (79,17%; 15,97%)	119(62,63%; 100%)	p=0,1174
IVT=1	66 (39,76%; 92,96%)	5 (20,83%; 7,04%)	71 (37,37%; 100%)	
Iš viso	166 (100%; 87,37%)	24 (100%; 12,63%)	190 (100%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

VMA stentavimas su IVT taikymu taip pat statistiškai reikšmingai nesusiję požymiai ( $p = 0,7639$ ).

**45 lentelė.** Kombinuotos terapijos taikymas ir VMA stentavimo skaitinė charakteristika

	VMA stentuota (-)	VMA stentuota (+)	Iš viso	Chi-squared test
IVT=0	103 (63,58%; 85,83%)	17 (58,62%; 14,17%)	120 (62,83%; 100%)	p=0,7639
IVT=1	59 (36,42%; 83,1%)	12 (41,38%; 16,9%)	71 (37,17%; 100%)	

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

## 4.3 Geros klinikinės baigties ryšys su įvairiais į tyrimą įtrauktais požymiais

Kadangi gerą klinikinę išeitį apibrėžiame, kai MRS po 90 d. yra nuo 0 iki 2 (imtinai), o blogą, kai MRS po 90 d.  $>2$ , tai gauname dichotominį (dviejų reikšmių, kurias pažymėkime I (kai MRS = 0,1 arba 2) ir II (kai MRS = 3, 4, 5, 6) požymį, kurio ryšį su kitais tyrimo požymiais vertiname, naudodami logistinės regresijos modelį, t. y. vertiname, ar tam tikri požymiai sąlygoja tikimybę, kad paciento MRS po 90 d. turės blogą išeitį. Sugrupavę MRS po 90 d. reikšmes į dvi kategorijas, gavome, kad nuo 0–2 yra 118 atvejų (61,8%), nuo  $>2$  yra 73 atvejai (38,2%).

Kiekvieną iš požymių, su kuriuo norime patikrinti MRS po 90 d. ryšį, vertiname atskiru logistinės regresijos modeliu; įvertintų modelių rezultatai pateikti 46 lentelėje. Raudonai pažymėti tie atvejai, kai tam tikras požymis buvo susijęs su MRS bloga / gera klinicine išeitimi po 90 dienų. Kaip matome, su bloga / gera išeitimi susijęs amžius ( $p = 0,05$ ), grupuotas amžius per 70 m. ( $p = 0,05$ ) ir daug labiau pasireiškianti grupė – amžius per 60 m. ( $p = 0,005$ ), ASPECTS  $\geq 8$  ( $p = 0,0001$ ), koronarinės širdies ligos diagnozė ( $p = 0,0113$ ),

prieširdžių virpėjimas ( $p = 0,016$ ) ir stebima sąsajos tendencija su II tipo cukriniu diabetu ( $p = 0,06$ ). Iš visų į tyrimą įtrauktų laikų reikšmingai su MRS po 90 d. susijęs tik pačios MTE procedūros trukmės laikas ( $p < 0,0001$ ) ir laikas nuo simptomų pasireiškimo iki rekanalizacijos ( $\geq 270$  min.).

Paciento amžiui pailgėjus 1 m., blogos MRS išėties tikimybė po 90 d. padidėja 1,03 karto,  $PI = (1,001; 1,058)$ .

Paciento amžiui pailgėjus 5 m., blogos MRS išėties tikimybė po 90 d. padidėja 1,15 karto,  $PI = (1,004; 1,329)$ .

Paciento amžiui pailgėjus 10 m., blogos MRS išėties tikimybė po 90 d. padidėja 1,3 karto,  $PI = (1,008; 1,765)$ .

Imant grupuotą amžių ( $<70$  ir  $\geq 70$ ), vyresniems nei 70 m. pacientams blogos klinikinės išėties tikimybė padidėja 1,78 karto  $PI = (0,999; 3,274)$ .

Imant grupuotą amžių ( $<60$  ir  $\geq 60$ ), vyresniems nei 60 m. pacientams blogos klinikinės išėties tikimybė padidėja 3,5 karto  $PI = (1,534; 9,104)$ .

ASPECTS, mažesnis už aštuonis ( $<8$ ), padidina blogos klinikinės išėties tikimybę net 6,8 (2,708; 19,649) karto.

Koronarinė širdies ligos diagnozė didina blogos klinikinės išėitį tikimybę 2,15 karto,  $PI = (1,194; 3,928)$ .

Prieširdžių virpėjimas didina blogos klinikinės išėties tikimybę 2,1 karto,  $PI = (1,151; 3,807)$ .

II tipo cukrinis diabetas didina blogos klinikinės išėties tikimybę 1,99 karto,  $PI = (0,963; 4,142)$ .

MTE trukmei pailgėjus 5 min., blogos klinikinės išėties tikimybė didėja 1,15 karto  $PI = (1,082; 1,231)$ .

MTE trukmei pailgėjus 10 min., blogos klinikinės išėties tikimybė didėja 1,3 karto  $PI = (1,171; 1,515)$ .

MTE trukmei pailgėjus 30 min., blogos klinikinės išėties tikimybė padidėja 2,3 karto  $PI = (1,607; 3,475)$ .

Ilgesnis nei 270 min. laikas nuo simptomų pasireiškimo iki rekanalizacijos blogos klinikinės išėties tikimybę padidina 2,28 karto  $PI = (1,219; 4,289)$ .

**46 lentelė.** Logistinės regresijos modeliai ryšiui tarp MRS (po 90 d.) ir tam tikro tiriamojo požymio įvertinti (raudonai išskirti požymiai, statistiškai reikšmingai susiję su MRS po 90 d.). Į kiekvieną modelį, be tiriamojo požymio, įtrauktas laisvasis narys (modelio išraiškoje (formulėje viršuje) jis pažymėtas raide a. Rezultatų interpretacijai jis nėra svarbus.

Logistinės regresijos modelių vertinti parametrai	parametrų įverčiai	standartinė paklaida	reikšmingumas p
Laisvasis narys	-0,5819	0,2025	0,00406
Lytis	0,2252	0,2993	0,45174
Laisvasis narys	-2,39064	0,99287	0,016
<b>Amžius</b>	<b>0,02788</b>	<b>0,01422</b>	<b>0,050</b>
Laisvasis narys	-0,7916	0,2238	0,0004
<b>Amžius &gt;=70</b>	<b>0,5868</b>	<b>0,3022</b>	<b>0,0522</b>
Laisvasis narys	-1,5198	0,4173	0,00027
<b>Amžius &gt;=60</b>	<b>1,2551</b>	<b>0,4482</b>	<b>0,0051</b>
Laisvasis narys	-0,3709	0,1857	0,0458
IVT	-0,3012	0,3121	0,3345
Laisvasis narys	-0,37086	0,18572	0,0458
IVT dozė<30% (lyginame su netaikyta IVT)	0,08318	0,78602	0,9157
IVT dozė<50% (lyginame su netaikyta IVT)	-0,72775	0,60649	0,2302
IVT dozė<75% (lyginame su netaikyta IVT)	-0,92842	0,67730	0,1704
IVT dozė100% (lyginame su netaikyta IVT)	0,01418	0,39487	0,9713
Laisvasis narys	-0,7673	0,1678	4,83e-06
<b>ASPECTS &lt;8</b>	<b>1,9199</b>	<b>0,4975</b>	<b>0,0001</b>
Laisvasis narys	-1,0986	0,4714	0,0198
PAH	0,6981	0,4971	0,1602
Laisvasis narys	-0,6559	0,1925	0,000656
Lėtinis širdies nepakankamumas	0,4581	0,3065	0,135051
Laisvasis narys	-0,8383	0,2116	7,42e-05
<b>Koronarinė širdies liga</b>	<b>0,7677</b>	<b>0,3031</b>	<b>0,0113</b>
Laisvasis narys	-0,8575	0,2255	0,000144

Prieširdžių virpėjimas	0,7323	0,3045	0,016164
Laisvasis narys	-0,6349	0,1699	0,000186
<b>II tipo cukrinis diabetas</b>	<b>0,6889</b>	<b>0,3702</b>	<b>0,062750</b>
Laisvasis narys	-0,3765	0,2195	0,0863
Dislipidemija	-0,2173	0,3002	0,4692
Laisvasis narys	-0,3277	0,1874	0,0803
Rūkymas	-0,5196	0,3383	0,1246
Laisvasis narys	-0,4763	0,1658	0,00406
Buęs insultas	-0,0201	0,3773	0,95752
Laisvasis narys	-0,45676	0,29320	0,119
VMA stenozė 0–50%	-0,05029	0,34088	0,883
Laisvasis narys	-0,4658	0,1661	0,00504
VMA stenozė 51–99%	-0,1473	0,3823	0,69995
Laisvasis narys	-0,5377	0,1549	0,000519
VMA stenozė 100%	0,7201	0,6250	0,249311
Laisvasis narys	-0,5274865	0,2118907	0,0128
Laikas: simptomai – gyd. neurologas	0,0000842	0,0011398	0,9411
Laisvasis narys	-0,655607	0,323801	0,0429
Laikas: gyd. neurologas – KT	0,004996	0,008397	0,5518
Laisvasis narys	-1,833304	0,353766	<0,0001
<b>Laikas: MTE trukmė</b>	<b>0,028095</b>	<b>0,006541</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Laisvasis narys	-0,604500	0,409789	0,140
Laikas: gyd. neurologas – MTE	0,001411	0,004327	0,744
Laisvasis narys	-0,572391	0,313136	0,0676
Laikas: KT – MTE	0,001585	0,005004	0,7514
Laisvasis narys	-0,857570	0,334167	0,0103
Laikas: simptomai – rekanalizacija	0,001294	0,001127	0,2508
Laisvasis narys	-0,8232	0,1999	3,83e-05
<b>Laikas: simptomai – rekanalizacija &gt;=270 min.</b>	<b>0,8232</b>	<b>0,3201</b>	<b>0,0101</b>
Laisvasis narys	-0,07428	0,62357	0,905
Laikas: gyd. neurologas – IVT	-0,01392	0,01514	0,358



Sudėję visus reikšmingus požymius į daugialypės logistinės regresijos modelį, gavome, kad amžius pasidaro nesvarbus (greičiausiai jo poveikis modelyje pasireiškia per tam tikras turėtas ligas, kurios modelyje liko reikšmingos, juk kuo vyresnis tiriamasis, tuo daugiau ir gretutinių ligų) ir diabeto reikšmingumas sumažėjo galbūt dėl to, kad jis irgi koreliuoja su į modelį įtrauktomis kitomis ligomis (koronarine širdies liga, prieširdžių virpėjimu). Taip pat laiko intervalas nuo simptomų pasireiškimo iki rekanalizacijos daugiau negu 4,5 h (>270 min.) nereikšmingas, nes jis turbūt „neša“ tą pačią informaciją kaip ir MTE trukmė, kuri modelyje liko statistiškai svarbus veiksnys.

**47 lentelė.** Logistinės regresijos modeliu vertintų veiksnių parametrai, statistinė paklaida ir reikšmingumas

Logistinės regresijos modeliu vertinti parametrai	Parametrų įverčiai	Standartinė paklaida	Reikšmingumas p
Laisvasis narys	-4,163219	1,388065	0,00271
Amžius	0,006038	0,019668	0,75885
ASPECTS < 8	2,348373	0,566016	<0,0001
Koronarinė širdies liga	0,762439	0,380265	0,04496
Prieširdžių virpėjimas	0,956832	0,400808	0,01697
II tipo cukrinis diabetas	0,712291	0,458569	0,12035
Laikas: MTE trukmė	0,034723	0,008053	<0,0001
Laikas: simptomai – rekanalizacija $\geq$ 270 min.	0,481649	0,388215	0,21473

**48 lentelė.** Patikslinti tikimybių santykiai pagal įvertintą bendrą logistinės regresijos modelį tik su reikšmingais požymiais

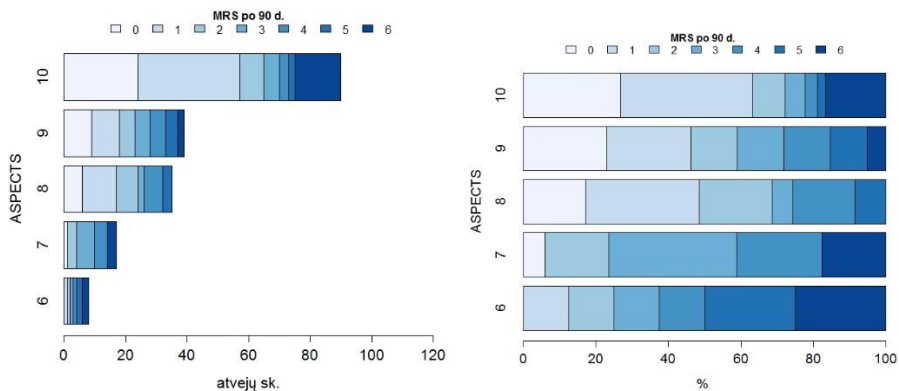
Vertinti parametrai	Tikimybių santykis	Pasikliautinis intervalas
ASPECTS < 8	10,408	PI = (3,732; 33,114)
Koronarinė širdies liga	2,146	PI = (1,065; 4,400)
Prieširdžių virpėjimas	2,577	PI = (1,264; 5,425)
MTE trukmė (padidėjus 10 min.)	1,474	PI = (1,277; 1,730)

Apibendrinandami logistinės regresijos modelio rezultatus, galime teigti, kad MTE rezultatas (vertinant geros klinikinės išeities aspektu) reikšmingai susijęs su išeminės širdies dydžiu (ASPECTS < 8), su dviem gretutinėmis ligomis (koronarine širdies liga ir prieširdžių virpėjimu) ir su pačios MTE procedūros trukme. Visi šie veiksniai žymiai didina blogos klinikinės išeities tikimybę (MRS > 2) po 90 dienų.

Toliau pateikiamos šių reikšmingų ryšių skaitinės charakteristikos (atvejų skaičių ir procentinės šių atvejų išraiškos pagal eilutes ir stulpelius) bei grafikai.

**49 lentelē. MRS po 90 d. ir ASPECTS skaitinēs charakteristikos**

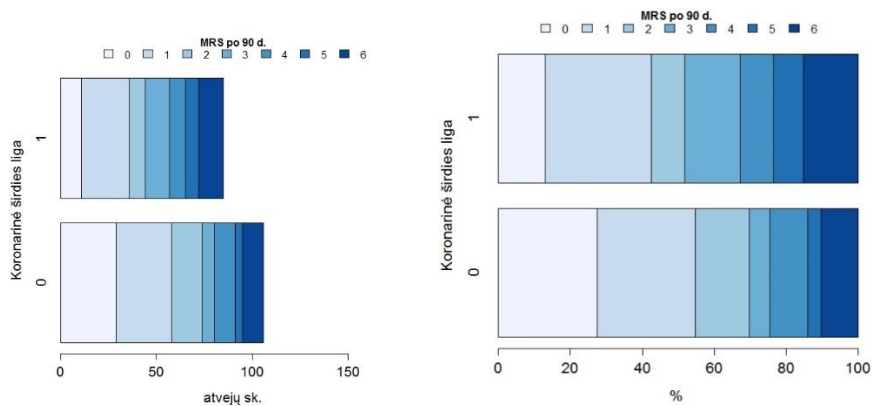
ASPECTS	0	1	2	3	4	5	6	Iš viso
10 n. (%)	24 (26,67%; 60%)	33 (36,67%; 61,11%)	8 (8,89%; 33,33%)	5 (5,56%; 26,32%)	3 (3,33%; 15,79%)	2 (2,22%; 18,18%)	15 (16,67%; 68,18%)	90 (100,00%; 47,62%)
9 n. (%)	9 (23,08%; 22,5%)	9 (23,08%; 16,67%)	5 (12,82%; 20,83%)	5 (12,82%; 26,32%)	5 (12,82%; 26,32%)	4 (10,26%; 36,36%)	2 (5,13%; 9,09%)	39 (100,00%; 20,63%)
8 n. (%)	6 (17,14%; 15%)	11 (31,43%; 20,37%)	7 (20%; 29,17%)	2 (5,71%; 10,53%)	6 (17,14%; 31,58%)	3 (8,57%; 27,27%)	0 (0%;0%)	35 (99,99%; 18,52%)
7 n. (%)	1 (5,88%; 2,5%)	0 (0%;0%)	3 (17,65%; 12,5%)	6 (35,29%; 31,58%)	4 (23,53%; 21,05%)	0 (0%; 0%)	3 (17,65%; 13,64%)	17 (100%; 8,99%)
6 n. (%)	0 (0%;0%)	1 (12,5%; 1,85%)	1 (12,5%; 4,17%)	1 (12,5%; 5,26%)	1 (12,5%; 5,26%)	2 (25%; 18,18%)	2 (25%; 9,09%)	8 (100%; 4,23%)
Iš viso n. (%)	40 (21,16%; 100%)	54 (28,57%; 100%)	24 (12,7%; 100%)	19 (10,05%; 100,01%)	19 (10,05%; 100%)	11 (5,82%; 100%)	22 (11,64%; 100%)	189 (100%; 100%)



**21 pav.** ASPECTS ir MRS grafinė išraiška absoliučiais skaičiais (kairėje) ir procentais (dešinėje)

**50 lentelė.** MRS po 90 d. ir koronarinės širdies ligos (KŠL) skaitinės charakteristikos

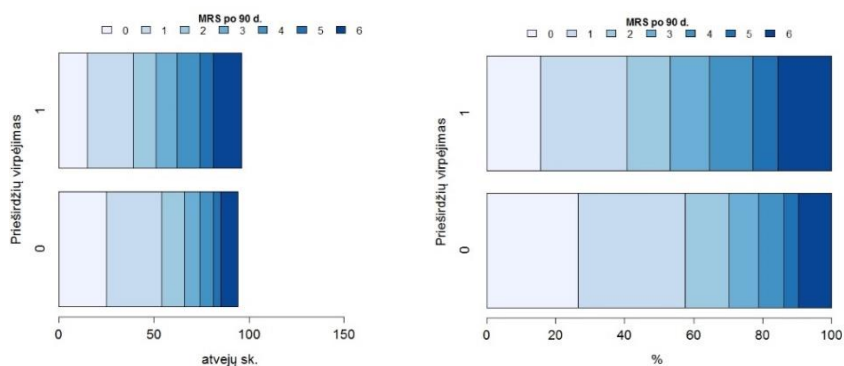
	0	1	2	3	4	5	6	Iš viso
KŠL (+) n. (%)	11 (12,94%; 27,5%)	25 (29,41%; 46,3%)	8 (9,41%; 33,33%)	13 (15,29%; 68,42%)	8 (9,41%; 42,11%)	7 (8,24%; 63,64%)	13 (15,29%; 54,17%)	85 (99,99%; 44,5%)
KŠL (-) n. (%)	29 (27,36%; 72,5%)	29 (27,36%; 53,7%)	16 (15,09%; 66,67%)	6 (5,66%; 31,58%)	11 (10,38%; 57,89%)	4 (3,77%; 36,36%)	11 (10,38%; 45,83%)	106 (100%; 55,5%)
Iš viso n. (%)	40 (20,94%; 100%)	54 (28,27%; 100%)	24 (12,57%; 100%)	19 (9,95%; 100%)	19 (9,95%; 100%)	11 (5,76%; 100%)	24 (12,57%; 100%)	191 (100%; 100%)



**22 pav.** Koronarinės širdies ligos ir MRS grafinė išraiška absoliučiais skaičiais (kairėje) ir procentais (dešinėje)

**51 lentelė.** MRS po 90 d. ir prieširdžių virpėjimo (PV) skaitinės charakteristikos

	0	1	2	3	4	5	6	Iš viso
PV (+)	15 15,63%; 37,5%)	24 (25%; 45,28%)	12 (12,5%; 50%)	11 (11,46%; 57,89%)	12 (12,5%; 63,16%)	7 (7,29%; 63,64%)	15 (15,63%; 62,5%)	96 (100,01%; 50,53%)
PV (-)	25 (26,6%; 62,5%)	29 (30,85%; 54,72%)	12 (12,77%; 50%)	8 (8,51%; 42,11%)	7 (7,45%; 36,84%)	4 (4,26%; 36,36%)	9 (9,57%; 37,5%)	94 (100,01%; 49,47%)
Iš viso	40 (21,05%; 100%)	53 (27,89%; 100%)	24 (12,63%; 100%)	19 (10%; 100%)	19 (10%; 100%)	11 (5,79%; 100%)	24 (12,63%; 100%)	190 (100%; 100%)



**23 pav.** Prieširdžių virpėjimo ir MRS grafinė išraiška absoliučiais skaičiais (kairėje) ir procentais (dešinėje)

**52 lentelė.** Laiko intervalų skaitinės charakteristikos pagal MRS reikšmes po 90 d.

Laiko intervalas / min.	MRS Po 90d.	min.	Q1	Media-na	Vidur- kis	Q3	Max	SD	Stebėji-mai n.
Simptomai – gyd. neurologas	0	28,00	74,25	94,50	<b>151,47</b>	157,50	1320,00	208,00	38
	1	1,00	60,00	98,00	<b>126,21</b>	155,00	720,00	115,81	53
	2	13,00	43,00	71,00	<b>90,74</b>	111,00	289,00	68,93	23
	3	25,00	55,50	129,00	<b>177,89</b>	205,75	760,00	181,78	18
	4	30,00	90,00	109,00	<b>120,65</b>	145,00	241,00	63,32	17
	5	50,00	83,00	115,00	<b>129,36</b>	127,50	310,00	79,34	11
	6	20,00	72,75	99,00	<b>95,23</b>	124,00	165,00	38,48	22
Gyd. neurologas – KT	0	10,00	20,75	31,00	<b>30,78</b>	37,50	60,00	11,90	40
	1	12,00	25,00	32,00	<b>35,15</b>	43,00	110,00	18,66	53
	2	12,00	19,75	27,50	<b>33,33</b>	50,00	61,00	16,66	24
	3	11,00	20,50	28,00	<b>35,89</b>	39,50	151,00	30,81	19
	4	7,00	24,00	35,00	<b>35,37</b>	40,00	74,00	17,59	19
	5	20,00	26,50	36,00	<b>35,27</b>	40,50	58,00	11,15	11
	6	10,00	23,50	32,00	<b>33,39</b>	40,00	62,00	13,89	23
KT – MTE	0	18,00	36,25	48,00	<b>54,50</b>	63,50	246,00	36,59	40
	1	10,00	35,00	50,00	<b>51,42</b>	65,00	113,00	22,20	53
	2	20,00	35,75	46,50	<b>59,46</b>	77,25	159,00	32,16	24
	3	19,00	44,50	56,00	<b>61,32</b>	73,50	130,00	24,57	19

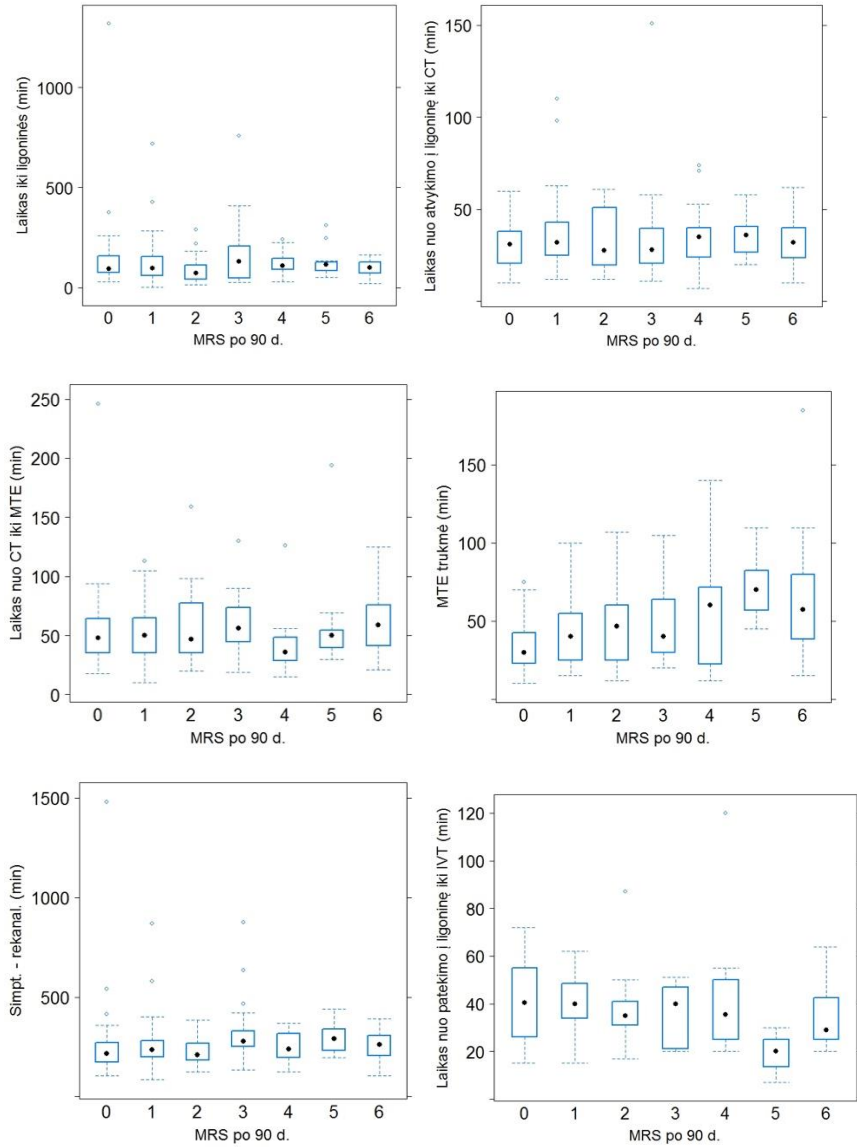
	4	15,00	28,50	36,00	<b>40,47</b>	48,50	126,00	24,44	19
	5	30,00	39,50	50,00	<b>60,18</b>	54,50	194,00	45,88	11
	6	21,00	41,50	59,00	<b>60,96</b>	76,00	125,00	25,84	23
MTE trukmē	0	10,00	24,00	30,00	<b>33,68</b>	41,25	75,00	15,57	40
	1	15,00	25,00	40,00	<b>41,67</b>	55,00	100,00	20,71	54
	2	12,00	26,00	46,50	<b>46,71</b>	60,00	107,00	24,99	24
	3	20,00	30,00	40,00	<b>48,84</b>	64,00	105,00	26,13	19
	4	12,00	22,50	60,00	<b>55,53</b>	71,50	140,00	35,55	19
	5	45,00	57,00	70,00	<b>70,64</b>	82,50	110,00	18,79	11
	6	15,00	44,25	57,50	<b>63,33</b>	77,50	185,00	37,72	24
Simptomi – rekanalizācija	0	106,00	176,25	215,00	<b>262,42</b>	267,50	1480,00	219,11	38
	1	85,00	200,00	235,00	<b>254,30</b>	280,00	870,00	119,24	53
	2	125,00	183,50	210,00	<b>230,22</b>	267,50	385,00	69,43	23
	3	135,00	251,25	277,50	<b>326,67</b>	328,75	875,00	182,34	18
	4	125,00	195,00	240,00	<b>250,41</b>	315,00	370,00	73,42	17
	5	195,00	232,50	290,00	<b>295,45</b>	340,00	440,00	83,50	11
	6	105,00	210,00	260,00	<b>250,82</b>	303,50	390,00	78,63	22
Gyd. neurologas – IVT min.	0	15,00	27,25	40,50	<b>41,33</b>	53,75	72,00	17,84	18
	1	15,00	34,00	40,00	<b>40,16</b>	48,50	62,00	11,74	19
	2	17,00	31,00	35,00	<b>40,44</b>	41,00	87,00	19,60	9
	3	20,00	21,00	40,00	<b>35,80</b>	47,00	51,00	14,52	5

	4	20,00	26,50	35,50	<b>42,90</b>	46,75	120,00	29,43	10
	5	7,00	13,50	20,00	<b>19,00</b>	25,00	30,00	11,53	3
	6	20,00	25,00	29,00	<b>35,43</b>	42,50	64,00	15,68	7

**MRS po 90 d. ryšys su laiko intervalais:**

<b>Laikas</b>
Simptomai – gyd. neurologas (atvykimas)
Gyd. neurologas – KT
KT – MTE
MTE trukmė
Simptomai – rekanalizacija
Gyd. neurologas – IVT min.





**24 pav.** Laiko intervalų ir MRS po 90 d. stačiakampės diagramos

Papildomai įvertinome ne tik (IVT taikymo) įtaką, bet ir sąveiką su kitais tyrimo požymiais. Patikrinome hipotezes, ar, pavyzdžiui, IVT ir lytis yra reikšminga sąveika, ar IVT ir amžius yra reikšminga sąveika. Jei tokios sąveikos būtų reikšmingos, galėtume teigti, kad IVT vienaip veikia moterų, kitaip – vyrų funkcinę būklę praėjus 90 d. po MTE. 53 lentelėje pateikti visi

tikrinti atvejai (naudotas tas pats logistinės regresijos modelis). Pacientams su nustatyta 51–99% VMA stenozė IVT taikymas padidina geros klinikinės išeities po 90 d. tikimybę 4,667 karto (PI = 1,103; 25,053). Kaip matome iš atvejų skaičiaus šioje lentelėje, iš tų pacientų, kurių VMA stenozė buvo 51–99% ribose ir kuriems buvo taikyta IVT, 14 pasiekė gerą klinikinę išeitį ir tik 3 blogą. Iš tų, kuriems netaikyta IVT, gerą ir blogą klinikinę išeitį pasiekė po lygiai, t. y. po 10 tiriamųjų. Matome, kad blogos klinikinės išeities grupėje pasitaikė tik 3 atvejai, kuriems IVT buvo taikyta prie VMA stenozės 51–99%, todėl papildomai skaidyti juos pagal dozes ir atskirai lyginti jų poveikį MRS būsenai po 90 d. nėra galimybės, nes trūksta stebėjimų duomenų.

**53 lentelė.** Geros ir blogos klinikinės išeities bei VMA stenozės laipsnio skaitinė charakteristika priklausomai nuo IVT taikymo

Atvejų sk.		IVT=0	IVT=1
MRS≤2	VMA stenozė 51-99% (-)	61	33
	VMA stenozė 51-99% (+)	10	14
MRS>2	VMA stenozė 51-99% (-)	38	21
	VMA stenozė 51-99% (+)	10	3

(IVT=0) – IVT netaikyta; (IVT=1) – IVT taikyta.

**54 lentelė.** Logistinės regresijos modeliu vertinta ryšio tarp MRS (po 90 d.) ir tam tikro tiriamojo požymio sąveika su IVT (raudonai pažymėti požymiai, statistškai reikšmingai susiję su MRS po 90 d.)

Logistinės regresijos modeliu vertinti parametrai	Parametru reikšmės	Standartinė paklaida	Reikšmingumas p
Lytis (mot.)*IVT	-0,36	0,42	0,395
Lytis (vyr.)*IVT	-0,20	0,47	0,662
Amžius <60*IVT	1,56	0,92	0,088
Amžius ≥60*IVT	-0,58	0,35	0,098
Amžius <70*IVT	0,31	0,45	0,491
Amžius 70≥70*IVT	-0,77	0,46	0,090
PAH (-)*IVT	1,25	0,99	0,208
PAH (+)*IVT	-0,50	0,33	0,130
Lėtinis širdies nepakankamumas (-)*IVT	-0,11	0,40	0,781
Lėtinis širdies nepakankamumas (+)*IVT	-0,63	0,50	0,203
Koronarinė širdies liga (-)*IVT	-0,24	0,43	0,582
Koronarinė širdies liga (+)*IVT	-0,22	0,47	0,633
Prieširdžių virpėjimas (-)*IVT	-0,12	0,48	0,800

Prieširdžių virpėjimas (+)*IVT	-0,50	0,42	0,241
II tipo cukrinis diabetas (-)*IVT	-0,10	0,35	0,776
II tipo cukrinis diabetas (+)*IVT	-0,72	0,82	0,381
Dislipidemija (-)*IVT	0,08	0,46	0,861
Dislipidemija (+)*IVT	-0,59	0,44	0,176
Rūkymas (-)*IVT	-0,55	0,39	0,161
Rūkymas (+)*IVT	-0,11	0,59	0,859
Buvęs insultas (-)*IVT	-0,22	0,35	0,528
Buvęs insultas (+)*IVT	-0,65	0,73	0,368
VMA stenozė 0-50% (-)*IVT	-1,32	0,67	0,049
VMA stenozė 0-50% (+)*IVT	0,06	0,36	0,870
VMA stenozė 51-99% (-)*IVT	0,02	0,35	0,951
<b>VMA stenozė 51-99% (+)*IVT</b>	<b>-1,54</b>	<b>0,78</b>	<b>0,048</b>
VMA stenozė 100% (-)*IVT	-0,18	0,32	0,566
VMA stenozė 100% (+)*IVT	-14,97	882,74	0,987
ASPECTS (>8)*IVT	-0,50	0,36	0,163
ASPECTS (<8)*IVT	0,59	0,98	0,549

Kaip matome, reikšmingi skirtumai gauti tik sąveikos IVT su VMA stenozė 51–99% ( $p = 0,048$ ). Tačiau šią vieną reikšmingą sąveiką įdėjus į bendrą logistinės regresijos modelį, jos svarba sumažėjo iki  $p = 0,110$ .

**55 lentelė.** Logistinės regresijos modeliu vertintų svarbių požymių parametru reikšmės papildomai įtraukiant VMA stenozę nuo 51 iki 99% sąveika su IVT taikymu

Logistinės regresijos modeliu vertinti parametrai	Parametru reikšmės	Standartinis nuokrypis	Reikšmingumas p
Laisvasis narys	-3,47	0,59	0,000
ASPECTS (<8)	2,38	0,55	0,000
Koronarinė širdies liga	0,75	0,37	0,044
Prieširdžių virpėjimas	0,79	0,38	0,039
MTE trukmė	0,04	0,01	0,000
VMA stenozė 51-99% (-)*IVT	-0,05	0,41	0,896
<b>VMA stenozė 51-99% (+)*IVT</b>	<b>-1,35</b>	<b>0,85</b>	<b>0,111</b>

**56 lentelė.** Patikslinti tikimybės santykiai pagal naujai įvertintą logistinės regresijos modelį, į kurį įtraukta VMA stenozės sąveika su IVT

Vertinti parametrai	Tikimybės santykis	Pasikliautinis intervalas
ASPECTS (<8)	10,843	PI = (3,905; 34,295)
Koronarinė širdies liga	2,108	PI = (1,026; 4,405)
Prieširdžių virpėjimas	2,213	PI = (1,053; 4,784)
MTE trukmė (padidėjus 10 min.)	1.495	PI = (1,291; 1,762)
VMA stenozė 51-99% (+)*IVT	3,873	PI = (0,845; 25,025)

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

Mūsų žiniomis, šis tyrimas yra pirmas, kuriame nagrinėjamas skirtingų IVT dozių kombinuotos terapijos poveikis išeminiu insultu dėl arterijos okliuzijos priekinės cirkuliacijos baseine gydytiems pacientams. Verta paminėti stebėtą tendenciją, kad didžiausią įtaką klinikinėms tiriamųjų išeitims turėjo 100% IVT dozė – vidutiniškai  $2,15 \pm 0,34$  ( $p < 0.0001$ ) pokytis vertinant MRS balais, bet jo skirtumai nuo likusių dozių nėra reikšmingi. Ši, santykinai didžiausia, neigiama įtaka tiriamųjų klinikinėms išeitims, mūsų nuomone, yra nulemta tyrimo dizaino – IVT nutraukiama atvykus į rentgeno operacinę prieš pat arterijos punkciją. Tikėtina, kad ligoniams, gavusiems pilną rt-PA dozę, laikas nuo atvykimo iki mechaninės trombektomijos pradžios buvo ilgesnis. Kartu nė viena IVT dozės grupė neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos tiriamųjų klinikinėms išeitims po 90 d., palyginti su tiesioginės MTE grupe.

Kitas labai svarbus tyrimo aspektas – kombinuotos ir tiesioginės MTE gydymo metodų palyginimas. Mūsų tiriamųjų grupės, kitaip nei daugelio pastaruoju metu publikuotų tyrimų [121], nėra griežtai atskirtos tinkamumo IVT kriterijumi, kadangi ne visiems IVT tinkamiems tiriamiesiems ji buvo inicijuota gyd. neurologo ir intervenciją atlikusio specialisto sprendimu. Tai leidžia kiek pagerinti dažnai kritikuojamą šių studijų dizainą (tiesa, dauguma jų retrospektyvinės), nes IVT netinkami pacientai įprastai turi daugiau gretutinių susirgimų, dėl kurių IVT tiesiog kontraindikuotina, arba atvyksta į gydymo įstaigą jau po 4,5 valandos. Bene svarbiausias pastaruoju metu nagrinėjamas kombinuotos terapijos klausimas – kiek saugios yra mechaninės intraarterinės manipuliacijos po IVT arba netgi jai veikiant. Mūsų tyrimo duomenimis, tiek aISK, tiek sISK tarp kombinuota terapija ir tiesiogine MTE gydytų tiriamųjų grupių reikšmingas nesiskyrė, tiesa, aISK tiesioginės MTE grupėje pasitaikė dažniau (14,17% ir 4,23%), o sISK atvirkščiai – daugiau

kombinuotos terapijos grupėje (9,86% ir 4,17%). Publikuotų šios srities tyrimų duomenys šiuo klausimu prieštaringi, komplikacijos dažnis svyruoja nuo 1,9% iki 15,8% [142], tačiau, naujausios metaanalizės duomenimis [122], sISK dažnis, publikuotas 16-oje panašių studijų (iš viso įtraukti 3903 pacientai), kombinuotos terapijos grupėje turėjo tendenciją didėti (ŠS 0,86; 95% PI 0,63 iki 1,17), tačiau statistiškai nereikšmingai, kaip ir mūsų tyrime. AISK dažnis publikuotas 15-koje studijų (3635 pacientai) be didesnio heterogeniškumo – panašus abiejose grupėse (ŠS 0,93; 95% PI 0,72 iki 1,19), o studijų, kurios lygino jų dažnį tik IVT tinkamų pacientų grupėse, tiesioginės MTE metodika buvo su mažesne aISK rizika (ŠS 0,49; 95% PI 0,3 iki 0,81). Trombolizės pridėtinė vertė MTE gydytiems pacientams IVT tinkamų pacientų grupėje nėra plačiai nagrinėta, kadangi visiems šios grupės pacientams iki šiol oficialiai rekomenduojama skirti IVT, net jeigu numatoma MTE. Ar metaanalizės rezultatai, parodantys santykinai didesnę aISK dažnį IVT gydytiems pacientams, yra pakankamas signalas nerimauti – neaišku, tačiau ir mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad tiesioginė MTE yra užtektinai saugi ir efektyvi. Dėl absoliučiai mažo ISK atvejų skaičiaus kombinuotos terapijos grupėje į skirtingų IVT dozių grupes šių komplikacijų neskirstėme.

Atskirai vertindami periprocedūrinės SAH, kurios daugeliu atvejų traktuojamos kaip jatrogeninės kilmės (dėl kraujagyslės perforavimo mikroviena, disekacijos, subarachnoidinio tarpo arteriolių ar venulių plyšimo MTE metu) komplikacija, pastebėjome, kad jų kiek daugiau pasitaikė tiesioginės MTE grupėje (7,5% ir 2,82%). Iš viso mūsų tyrime jų pasitaikė tik 11 (įskaitant ir 5 mišrius atvejus, kartu su HI ar PH), todėl statistinio reikšmingumo tarp grupių rasti nepavyko ( $p = 0,3071$ ). Remiantis publikuotais tyrimais, ši komplikacija pasireiškia nuo 1% iki 6,5% atvejų [142]. Anot Perry P Ng ir bendraautorių publikuoto tyrimo, ji dažniau pasireiškė pacientams, kuriems MTE procedūra neapsiribojo viena ar dviem trombektominėmis sesijomis (62,5% prieš 18,2%,  $p = 0,01$ ) [143]. Mes nepastebėjome skirtumų lygindami šias dvi grupes – pirmoji sesija sėkminga 44,12% kombinuotos ir 45% tMTE grupėje, MTE sesijų vidurkis atitinkamai 2,23 ir 2,16. Todėl kiek didesnę SAH dažnį tMTE grupėje galima paaiškinti nebent grupių tiriamųjų vidutinio amžiaus ir funkcinės būklės skirtumu.

Kaip ir dauguma iki šiol publikuotų studijų, mes neradome patikimo ryšio tarp IVT taikymo pridėtinės vertės ir gerų klinikinių išiečių MTE gydytiems pacientams. Tiek kombinuota, tiek tMTE gydytų tiriamųjų grupės pasižymėjo panašiu gerų klinikinių išiečių ( $p = 0,8790$ ) bei mirtingumo nuo insulto ( $p = 0,8433$ ) dažniu 90 d. laikotarpiu, nepaisant to, kad kombinuotos terapijos grupės funkcinė būklė iki simptomų atsiradimo buvo vidutiniškai 0,30 balo geresnė (0,41 ir 0,71). Vienintelės Mistry EA ir bendraautorių 2017 m.

publikuotos metaanalizės duomenimis, IVT prieš MTE taikymas susijęs su kiek geresnėmis klinikinėmis išėtimimis po 90 d. (ŠS 1,28; 95% PI 0,93–1,75;  $p = 0,12$ ), žymiai mažesniu mirtingumu (ŠS 0,56; 95% PI 0,36–0,86;  $p = 0,007$ ) [121]. Tiesa, daugelis į šią metaanalizę įtrauktų klinikinių tyrimų pirmieji įrodė MTE naudą, jų endovaskulinė tiriamųjų grupė nebuvo randomizuota IVT atlikimui, o, pavyzdžiui, MR CLEAN tyrimo metu atrankos endovaskulinei terapijai vidutinis laikas viršijo 2 val. nuo IVT inicijavimo. Tuo tarpu jau 2019 m. paskelbtos metaanalizės duomenimis, kombinuotos terapijos pranašumas prieš tiesioginę MTE gerų klinikinių išėčių (mRs 0-2) atžvilgiu nebuvo įrodytas IVT tinkamų pacientų grupėje (ŠS = 0,93, 95% PI 0,57–1,49), taip pat ir didesnis mirtingumas (ŠS = 0,84, 95% PI 0,40–1,75) [122]. Labai panašius rezultatus gavo ir pirmasis daugiacentris atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, nagrinėjęs tik IVT tinkamų pacientų grupes [17]. Daugiau nei 40 Kinijos insulto centrų atliktas tyrimas parodė, kad tiesioginė MTE yra saugi ir efektyvi klinikinių išėčių (mRs) atžvilgiu (ŠS = 1,09, 95% PI 0,81–1,40;  $p = 0,04$ ). Nors sėkmingų rekanalizacijų (tik skaitine prasme) daugiau kombinuotos terapijos grupėje (84,5% prieš 79,4%), stebėta tendencija didėti tiek aICH (36,2% prieš 33,3%;  $p = 0,45$ ), tiek sICH (6,1% prieš 4,3% atitinkamai;  $p = 0,30$ ) kombinuotos terapijos grupėje lėmė panašius mirtingumo 90 d. periodu rodiklius (18,8% ir 17,7% atitinkamai;  $p = 0,71$ ). Tikėtina, kad pasaulinės ūminio išeminio insulto gydymo MTE rekomendacijos netrukus gali kisti, jei šias tendencijas patvirtins ir laukiami kitų atsitiktinių imčių tyrimų rezultatai. Pacientui, atvykusiam tiesiai į insulto centrą, kur yra galimybė nedelsiant taikyti MTE, ji galėtų būti atliekama be IVT inicijavimo, net jei pacientas neturi kontraindikacijų trombolitikui.

Vertindami veiksnius, lemiančius procedūros sėkmę, tyrime neaptikome ryšio su tiriamųjų demografiniais rodikliais, gretutiniais susirgimais ( $p = 0,1366$ ) ar IVT taikymu ( $p = 0,5294$ ). Tiesa, stebėjome statistškai nereikšmingą ( $p = 0,1702$ ) tendenciją, jog tiriamųjų, kuriems MTE buvo sėkminga, amžiaus vidurkis kiek mažesnis (67,6 ir 70,8 metai atitinkamai). Panašiomis įžvalgomis dalijasi ir kiti autoriai [144], bet esama ir publikuojančiųjų rezultatus, labiau pabrėžiančius su amžiumi susijusių anatominių kraujagyslių pokyčių (labiau išreikštas vingiuotumas, medios sluoksniu standėjimas ir aterosklerozė) įtaką revaskuliarizacijos galimybėms. Kim D. ir bendraautoriai savo tyrime analizavo rekanalizacijos galimybes skirtingo amžiaus grupių (tiriamieji suskirstyti į 60–79 m. ir  $\geq 80$  m. grupes) pacientams ir nustatė, kad jaunesniųjų grupei pasiekti reperfuziją sekėsi kur kas geriau (TICI 2b–3 75,3% ir 40% atitinkamai,  $p = 0,002$ ) negu vyresniųjų [145]. Kaip dažniausią jaunesniųjų grupės nepavykusių procedūrų (92,3%) priežastį autoriai įvardija daugybines nesėkmingas trombolitines sesijas, o

aptardami vyresniųjų grupę pažymi, kad okliuzijos vieta 50% pacientų buvo techniškai neprieinama dėl anksčiau minėtų su amžiumi susijusių pakitimų. Tyrimo metu pastebėjome, kad mūsų sėkmingos procedūros trukmo žymiai trumpiau – vidutiniškai 37,50 min., palyginti su 70 min. nesėkmingos rekanalizacijos atveju ( $p < 0,0001$ ). Šis požymis (MTE trukmė) išliko reikšmingas ir atlikus regresinę analizę, kur vertinome jų sąsajas su gera klinicine išėjimi ( $p < 0,0001$ ). Nustatėme, jog, procedūros trukmei pailgėjus 10 min., blogos klinikinės išėjties tikimybė didėja (ŠS 1,474; 95% PI 1,277–1,730). Analogiškus rezultatus pateikia ir neseniai amerikiečių Hassan A. ir bendraautorių publikuotas tyrimas, nagrinėjantis gerų klinikinių išėjčių sąsajas su laiko intervalais [146]. Jų duomenimis, geros klinikinės išėjties tiriamųjų grupės MTE trukmė buvo  $44 \pm 25$  min., palyginti su  $51 \pm 33$  min. blogų klinikinių išėjčių grupėje ( $p = 0,040$ ). Jų tyrime tarp šių grupių reikšmingai skyrėsi ir laikas nuo simptomų iki rekanalizacijos – atitinkamai  $273 \pm 86$  min. ir  $33 \pm 96$  min. ( $p < 0,001$ ). Mūsų tyrime šis rodiklis pirminiame logistinės regresijos modelyje taip pat buvo reikšmingas, t. y. laikas nuo simptomų iki rekanalizacijos  $> 270$  min., arba 4,5 val., susijęs su bloga klinicine išėjtimi, tačiau šis faktas, patikslintas modelyje su visais reikšmingais veiksniais, tapo nereikšmingas ( $p = 0,2147$ ), kaip ir amžius bei II tipo cukrinis diabetas. Tikėtina, kad abu minėti požymiai susiję, tačiau didesnę įtaką klinikinėms pacientų baigtims turėjo rekanalizacijos sėkmės rodiklis, kuris vienareikšmiškai yra didesnis neilgai trukusių MTE procedūrų grupėje.

Pagrindiniai veiksniai (be jau aptartos MTE trukmės), sąlygojantys blogą klinikinę išėjį po 90 d. mūsų tiriamiesiems, buvo santykinai didesnis pradinio išeminio pažeidimo tūris vertinant ASPECT skalėje  $< 8$ , (ŠS 10,408; 95% PI 3,732–33,111,  $p < 0,0001$ ), koronarinės širdies ligos (ŠS 2,146; 95% PI 1,065–4,400,  $p = 0,0341$ ) bei prieširdžių virpėjimo (ŠS 2,577; 95% PI 1,264–5,425,  $p = 0,0105$ ) diagnozės. Net pusei mūsų tiriamųjų (50,26%) buvo diagnozuotas prieširdžių virpėjimas, 44,5% – koronarinė širdies liga. Paskelbtų tyrimų duomenimis, PV sutrikimą turintys pacientai kartu yra vyresnio amžiaus, turi daugiau gretutinių susirgimų ir dėl vartojamų antikoagulantų jiems kontraindikuotina IVT, todėl jie yra pagrindiniai kandidatai tMTE (IA klasės rekomendacija) su blogesnėmis geros klinikinės išėjties prognozėmis nei šio ritmo sutrikimo neturintys pacientai [147]. Panaši situacija ir su koronarinės širdies ligos diagnoze – ji koreliuoja su amžiumi, kitais gretutiniais susirgimais, yra aprašoma kaip blogos klinikinės išėjties prognostinis veiksnys nekardioembolinės kilmės išeminio insulto atveju. AHA ir ASA 2018 m. duomenimis [148], KŠL pirmauja pagal mirčių skaičių

JAV kardiovaskulinės patologijos grupėje (43,8%), o insultas (16,8%) užima antrąją vietą. Taigi, mūsų tyrimo metu nustatyta KŠL ir blogos klinikinės išėties priklausomybė yra dėsninga Abi patologijos turi bendrus modifikuojamus rizikos veiksnius, tokius kaip dislipidemija, aukštas arterinis kraujospūdis, rūkymas, cukrinis diabetas, menkas fizinis aktyvumas ir nutukimas, todėl modifikuojant juos galima žymiai sumažinti išeminio insulto riziką, kurią, skelbtų tyrimų duomenimis, KŠL diagnozė tiesiog dvigubina. Tyrimo metu pacientų pradinių išeminių pakitimų plotą vertinome ASPECT skalėje, pacientus skirstėme į nedidelių (nuo 8 iki 10 balų) ir vidutinių (nuo 6 iki 7 balų) pakitimų grupes. Klinikiniuose tyrimuose aprašomi rezultatai byloja, kad pacientai su mažesniais išemiais pakitimais prieš MTE turi didesnę tikimybę būti funkciškai nepriklausomi, taip pat mažesnę hemoraginės transformacijos bei mirties tikimybę [149]. Mūsų duomenys tai patvirtina – pacientai su nedideliais išemiais pakitimais turi 10 kartų mažesnę blogos klinikinės išėties riziką, palyginti su didesnių išeminių pakitimų turinčiais pacientais. Mes, kaip ir daugelis tyrėjų, neįtraukėme pacientų su 5 ar mažiau balų įvertintais pradiniais išemiais pakitimais, nors, pasak kai kurių autorių, 5–7 balų grupėje taip pat stebimas teigiamas poslinkis gerų klinikinių išėčių atžvilgiu [150].

Tyrimo metu pacientus pagal VMA stenozės laipsnį skirstėme į 3 grupes (< 50%; 51–99% ir okliuzija), hemodinamiškai reikšmingos stenozės (51–99%) grupėje stebėjome geresnių klinikinių išėčių tendenciją, jeigu šiems pacientams buvo taikyta IVT. Pirminiame logistinės regresijos modelyje ji buvo reikšminga ( $\text{SS} -1,54$ ;  $p = 0,048$ ), tačiau patikslinta modelyje su visais reikšmingais veiksniais tapo nereikšminga ( $p = 0,111$ ). Galima kelti hipotezę, kad IVT pagerina intrasmegeninių kolateralų, išsivysčiusių dėl lėtai progresuojančios, tačiau ryškios VMA stenozės funkciją staigios arterijos okliuzijos atveju taip užtikrindama nuosaikesnę išeminio pažeidimo progresavimą ir geresnę klinikinę išėtį po revaskuliarizacijos. Remiantis jau skelbtais tyrimais, leptomeninginių kolateralų išsivystymo lygis išeminiu insultu sirgantiems pacientams yra itin variabilus ir kol kas nėra identifikuoti aiškūs klinikiniai ar demografiniai veiksniai, lemiantys jų išsivystymo laipsnį [151]. Nesenai Nyderlandų mokslininkas Janas W. Dankbaaras ir kt. tyrė 188 pacientus, gydytus dėl išeminio insulto po M1 okliuzijos, ir nenustatė ryšio tarp ekstrakranijinės VMA stenozės laipsnio ir kolateralų išsivystymo lygio [152]. Tiesa, > 70% VMA stenozė nustatyta tik 18 tiriamųjų (4 su blogai ir 14 su gerai išreikštomis leptomeninginėmis kolateralėmis), tendencija aiški, tikriausiai šiai hipotezei, kuri buvo keliama jau anksčiau aprašytuose tyrimuose [153];[154], patvirtinti reikalinga didesnė tiriamųjų imtis. Galbūt IVT yra kaip tik tas kraujo reologines savybes sąlygojantis veiksnys,



padedantis geriau atsiskleisti jau susiformavusiems kolateraliniams arteriniams šaltiniams arba atveriantis šalia trombo esančias smulkias šakeles. Šiais metais P. Sennerso ir bendraautorių publikuotame tyrime nustatyta, kad IVT taikymas yra nepriklausomas veiksnys, reikšmingai didinantis ankstyvos rekanalizacijos tikimybę (iki MTE) pacientams su gerai išreikštomis kolateralėmis ( $p = 0,029$ ) [155]. Mūsų tyrimo metu ankstyvos rekanalizacijos atvejai nebuvo įtraukiami.

## 6. IŠVADOS

1. Koronarinė širdies liga ir prieširdžių virpėjimas yra svarbiausi klinikines išėitis lemiantys gretutiniai susirgimai pacientų, dėl išeminio insulto priekinės cirkuliacijos baseine gydytų mechanine trombektomija. Pacientų amžius ir lytis gydymo rezultatams įtakos neturėjo.
2. Skirtingos intraveninio trombolitiko dozės kombinuota terapija dėl arterijos okliuzijos priekiniame galvos smegenų cirkuliacijos baseine mechanine trombektomija gydytų tiriamųjų klinikinėms išėitims įtakos neturėjo.
3. Nedideli ankstyvieji išeminiai galvos smegenų pakitimai (8 ir daugiau balų vertinant ASPECTS skalėje) bei sėkminga arterijos rekanalizacija (2b, arba 3-ias laipsnis, vertinant TICI skalėje) yra kertiniai mechaninės trombektomijos efektyvumą lemiantys veiksniai siekiant gerų klinikinių išėičių išeminiu insultu dėl arterijos okliuzijos priekinės cirkuliacijos baseine sergantiems pacientams.
4. Vertinant ankstyvuosius ir vėlyvuosius išeminio insulto gydymo rezultatus, komplikacijų išsivystymo ir sėkmingos rekanalizacijos atžvilgiu mechaninės trombektomijos taikymas be intraveninės trombolizės yra saugus ir efektyvus dėl arterijos okliuzijos priekiniame galvos smegenų cirkuliacijos baseine sergantiems pacientams.

## 7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Koronarinės širdies ligos, širdies ritmo sutrikimų prevencijos stiprinimas ir intervencines procedūras atliekančių specialistų kvalifikacijos kėlimas yra pagrindiniai uždaviniai siekiant geresnių klinikinių išeičių išeminiu insultu dėl arterijos okliuzijos priekiniame galvos smegenų cirkuliacijos baseine sergantiems pacientams.
2. Tikslinga nuolat analizuoti mechaninės trombektomijos gydymo rezultatus siekiant efektyvinti diagnostikos–gydymo grandinę visuose insulto centruose. Stambios arterijos okliuzijai atverti reikalinga individualiai parinkta, sparčiausiai pagal centro galimybes pritaikoma gydymo taktika, mūsų atveju – mechaninė trombektomija nepriklausomai nuo to, ar jau pradėta intraveninė trombolizė, ar ne.
3. Mechaninė trombektomija gali būti naudojama kaip pirmojo pasirinkimo gydymo metodas išeminiu insultu dėl arterijos okliuzijos priekiniame galvos smegenų cirkuliacijos baseine sergantiems pacientams.
4. Kombinuota terapija gydomiems pacientams intraveninio trombolitiko infuziją galima nutraukti prieš pat mechaninės trombektomijos procedūrą.

## 8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] Y. Béjot, H. Bailly, J. Durier, and M. Giroud, “Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century,” *Presse Médicale*, vol. 45, no. 12, pp. e391–e398, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
- [2] V. L. Feigin *et al.*, “Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013,” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 9, pp. 913–924, Aug. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
- [3] D. Griffiths and J. Sturm, “Epidemiology and Etiology of Young Stroke,” *Stroke Res. Treat.*, vol. 2011, pp. 1–9, 2011, doi: 10.4061/2011/209370.
- [4] M. G. George, X. Tong, and B. A. Bowman, “Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults,” *JAMA Neurol.*, vol. 74, no. 6, p. 695, Jun. 2017, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0020.
- [5] W. Hacke *et al.*, “Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 13, pp. 1317–1329, Sep. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
- [6] R. Bhatia *et al.*, “Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke: Real-World Experience and a Call for Action,” *Stroke*, vol. 41, no. 10, pp. 2254–2258, Oct. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
- [7] A. Furlan *et al.*, “Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism,” *JAMA*, vol. 282, no. 21, pp. 2003–2011, Dec. 1999.
- [8] J. P. Broderick *et al.*, “Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 10, pp. 893–903, Mar. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
- [9] A. Ciccone *et al.*, “Endovascular treatment for acute ischemic stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 10, pp. 904–913, Mar. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
- [10] C. S. Kidwell *et al.*, “A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 10, pp. 914–923, Mar. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1212793.

- [11] O. A. Berkhemer *et al.*, “A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 1, pp. 11–20, Jan. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
- [12] G. Saposnik and D. Strbian, “Enlightenment and Challenges Offered by DAWN Trial (DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo),” *Stroke*, vol. 49, no. 2, pp. 498–500, Feb. 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018560.
- [13] B. C. V. Campbell *et al.*, “Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 11, pp. 1009–1018, Mar. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
- [14] F. A. Wollenweber *et al.*, “Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice,” *Stroke*, vol. 50, no. 9, pp. 2500–2506, Sep. 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026005.
- [15] F. Miteff, C. R. Levi, G. A. Bateman, N. Spratt, P. McElduff, and M. W. Parsons, “The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke,” *Brain*, vol. 132, no. 8, pp. 2231–2238, Aug. 2009, doi: 10.1093/brain/awp155.
- [16] N. Wahlgren *et al.*, “Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN,” *Int. J. Stroke*, vol. 11, no. 1, pp. 134–147, Jan. 2016, doi: 10.1177/1747493015609778.
- [17] P. Yang *et al.*, “Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 21, pp. 1981–1993, May 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001123.
- [18] K. Phan *et al.*, “Endovascular Thrombectomy Alone versus Combined with Intravenous Thrombolysis,” *World Neurosurg.*, vol. 108, pp. 850–858.e2, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.040.
- [19] E. A. Mistry *et al.*, “Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis,” *Stroke*, vol. 48, no. 9, pp. 2450–2456, Sep. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017320.
- [20] L. Kellert *et al.*, “Thrombolysis management in thrombectomy patients: Real-life data from German stroke centres,” *Eur. Stroke J.*, vol. 2, no. 4, pp. 356–360, Dec. 2017, doi: 10.1177/2396987317727229.
- [21] F. Di Maria *et al.*, “Intravenous Thrombolysis Prior to Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Silver Bullet or Useless

- Bystander?,” *J. Stroke*, vol. 20, no. 3, pp. 385–393, Sep. 2018, doi: 10.5853/jos.2018.01543.
- [22] N. Saha, C. E. Aston, P. S. Low, and M. I. Kamboh, “Racial and genetic determinants of plasma factor XIII activity,” *Genet. Epidemiol.*, vol. 19, no. 4, pp. 440–455, Dec. 2000, doi: 10.1002/1098-2272(200012)19:4<440::AID-GEPI14>3.0.CO;2-8.
- [23] Y. Dong *et al.*, “Low-dose intravenous tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an alternative or a new standard?,” *BMJ*, vol. 1, no. 3, pp. 115–121, Sep. 2016, doi: 10.1136/svn-2016-000033.
- [24] A. K. Boehme, C. Esenwa, and M. S. V. Elkind, “Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention,” *Circ. Res.*, vol. 120, no. 3, pp. 472–495, Feb. 2017, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
- [25] Writing Group Members *et al.*, “Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 125, no. 1, pp. 188–197, Jan. 2012, doi: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46.
- [26] M. K. Kapral *et al.*, “Sex Differences in Stroke Care and Outcomes: Results From the Registry of the Canadian Stroke Network,” *Stroke*, vol. 36, no. 4, pp. 809–814, Apr. 2005, doi: 10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5.
- [27] G. Howard *et al.*, “Racial Differences in the Incidence of Cardiovascular Risk Factors in Older Black and White Adults,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 65, no. 1, pp. 83–90, Jan. 2017, doi: 10.1111/jgs.14472.
- [28] S. Seshadri *et al.*, “Parental Occurrence of Stroke and Risk of Stroke in Their Children: The Framingham Study,” *Circulation*, vol. 121, no. 11, pp. 1304–1312, Mar. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.854240.
- [29] M. J. O’Donnell *et al.*, “Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study,” *The Lancet*, vol. 376, no. 9735, pp. 112–123, Jul. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
- [30] P. Gæde, H. Lund-Andersen, H.-H. Parving, and O. Pedersen, “Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 6, pp. 580–591, Feb. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
- [31] G. S. C. Yiin *et al.*, “Age-Specific Incidence, Outcome, Cost, and Projected Future Burden of Atrial Fibrillation–Related Embolic Vascular Events: A Population-Based Study,” *Circulation*, vol. 130,

- no. 15, pp. 1236–1244, Oct. 2014, doi:  
10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942.
- [32] H. Kamel, P. M. Okin, M. S. V. Elkind, and C. Iadecola, “Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model,” *Stroke*, vol. 47, no. 3, pp. 895–900, Mar. 2016, doi:  
10.1161/STROKEAHA.115.012004.
- [33] R. L. Sacco *et al.*, “High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study,” *JAMA*, vol. 285, no. 21, pp. 2729–2735, Jun. 2001.
- [34] A. Lauer, S. M. Greenberg, and M. E. Gurol, “Statins in Intracerebral Hemorrhage,” *Curr. Atheroscler. Rep.*, vol. 17, no. 8, p. 46, Aug. 2015, doi: 10.1007/s11883-015-0526-5.
- [35] L. J. Appel, M. W. Brands, S. R. Daniels, N. Karanja, P. J. Elmer, and F. M. Sacks, “Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association,” *Hypertension*, vol. 47, no. 2, pp. 296–308, Feb. 2006, doi: 10.1161/01.HYP.0000202568.01167.B6.
- [36] S. H. Rantakömi, J. A. Laukkanen, J. Sivenius, J. Kauhanen, and S. Kurl, “Alcohol consumption and the risk of stroke among hypertensive and overweight men,” *J. Neurol.*, vol. 260, no. 2, pp. 534–539, Feb. 2013, doi: 10.1007/s00415-012-6672-6.
- [37] A. M. Malek, M. Cushman, D. T. Lackland, G. Howard, and L. A. McClure, “Secondhand Smoke Exposure and Stroke,” *Am. J. Prev. Med.*, vol. 49, no. 6, pp. e89–e97, Dec. 2015, doi:  
10.1016/j.amepre.2015.04.014.
- [38] H. P. Adams *et al.*, “Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists,” *Circulation*, vol. 115, no. 20, pp. e478-534, May 2007, doi:  
10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486.
- [39] D. Mozaffarian *et al.*, “Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 131, no. 4, pp. e29-322, Jan. 2015, doi:  
10.1161/CIR.0000000000000152.

- [40] J. L. Saver, "Time is brain--quantified," *Stroke*, vol. 37, no. 1, pp. 263–266, Jan. 2006, doi: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
- [41] J. M. Wardlaw, P. J. Dorman, S. C. Lewis, and P. A. Sandercock, "Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on CT?," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 67, no. 5, pp. 651–653, Nov. 1999, doi: 10.1136/jnnp.67.5.651.
- [42] E. Unger, J. Littlefield, and M. Gado, "Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 9, no. 4, pp. 687–691, Aug. 1988.
- [43] D. Leys, J. P. Pruvo, O. Godefroy, P. Rondepierre, and X. Leclerc, "Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke," *Stroke*, vol. 23, no. 3, pp. 317–324, Mar. 1992.
- [44] Y. W. Lui, E. R. Tang, A. M. Allmendinger, and V. Spektor, "Evaluation of CT Perfusion in the Setting of Cerebral Ischemia: Patterns and Pitfalls," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 31, no. 9, pp. 1552–1563, Oct. 2010, doi: 10.3174/ajnr.A2026.
- [45] R. Wannamaker *et al.*, "Computed Tomographic Perfusion Predicts Poor Outcomes in a Randomized Trial of Endovascular Therapy," *Stroke*, vol. 49, no. 6, pp. 1426–1433, Jun. 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019806.
- [46] J. A. Chalela *et al.*, "Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, no. 9558, pp. 293–298, Jan. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2.
- [47] P. D. Schellinger *et al.*, "Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 21, no. 7, pp. 1184–1189, Aug. 2000.
- [48] P. W. Schaefer, P. E. Grant, and R. G. Gonzalez, "Diffusion-weighted MR imaging of the brain," *Radiology*, vol. 217, no. 2, pp. 331–345, Nov. 2000, doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv24331.
- [49] A. Kassner, D. M. Mandell, and D. J. Mikulis, "Measuring permeability in acute ischemic stroke," *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 21, no. 2, pp. 315–325, x–xi, May 2011, doi: 10.1016/j.nic.2011.01.004.
- [50] B. J. Sussman and T. S. Fitch, "Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 167, no. 14, pp. 1705–1709, Aug. 1958.

- [51] A. D. Barreto, “Intravenous Thrombolytics for Ischemic Stroke,” *Neurotherapeutics*, vol. 8, no. 3, pp. 388–399, Jul. 2011, doi: 10.1007/s13311-011-0049-x.
- [52] T. G. Brott *et al.*, “Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes,” *Stroke*, vol. 23, no. 5, pp. 632–640, May 1992.
- [53] W. Hacke *et al.*, “Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS),” *JAMA*, vol. 274, no. 13, pp. 1017–1025, Oct. 1995.
- [54] “Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 24, pp. 1581–1588, Dec. 1995, doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
- [55] A. Steiner and P. Lyden, “Evolution of the thrombolytic treatment window for acute ischemic stroke,” *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 29–33, Jan. 2010, doi: 10.1007/s11910-009-0076-8.
- [56] O. Adeoye, R. Hornung, P. Khatri, and D. Kleindorfer, “Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Use for Ischemic Stroke in the United States: A Doubling of Treatment Rates Over the Course of 5 Years,” *Stroke*, vol. 42, no. 7, pp. 1952–1955, Jul. 2011, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.612358.
- [57] G. W. Albers, W. M. Clark, K. P. Madden, and S. A. Hamilton, “ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke,” *Stroke*, vol. 33, no. 2, pp. 493–495, Feb. 2002.
- [58] W. Hacke *et al.*, “Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 363, no. 9411, pp. 768–774, Mar. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
- [59] W. Hacke *et al.*, “Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 13, pp. 1317–1329, Sep. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
- [60] “Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008,” *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 25, no. 5, pp. 457–507, 2008, doi: 10.1159/000131083.
- [61] H. Ma *et al.*, “Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 19, pp. 1795–1803, May 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1813046.
- [62] G. J. del Zoppo, J. L. Saver, E. C. Jauch, and H. P. Adams, “Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic



- Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association,” *Stroke*, vol. 40, no. 8, pp. 2945–2948, Aug. 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.192535.
- [63] D. A. De Silva *et al.*, “The Benefits of Intravenous Thrombolysis Relate to the Site of Baseline Arterial Occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET),” *Stroke*, vol. 41, no. 2, pp. 295–299, Feb. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.562827.
- [64] C. H. Riedel, P. Zimmermann, U. Jensen-Kondering, R. Stingele, G. Deuschl, and O. Jansen, “The Importance of Size: Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length,” *Stroke*, vol. 42, no. 6, pp. 1775–1777, Jun. 2011, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693.
- [65] G. J. del Zoppo *et al.*, “Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke. A pilot study,” *Stroke*, vol. 19, no. 3, pp. 307–313, Mar. 1988.
- [66] D. H. Lee *et al.*, “Local intraarterial urokinase thrombolysis of acute ischemic stroke with or without intravenous abciximab: a pilot study,” *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR*, vol. 13, no. 8, pp. 769–774, Aug. 2002.
- [67] Q. Ma, C. Chu, and H. Song, “Intravenous versus Intra-Arterial Thrombolysis in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLOS ONE*, vol. 10, no. 1, p. e0116120, Jan. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0116120.
- [68] A. Furlan *et al.*, “Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism,” *JAMA*, vol. 282, no. 21, pp. 2003–2011, Dec. 1999.
- [69] A. Ogawa *et al.*, “Randomized Trial of Intraarterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke: The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan,” *Stroke*, vol. 38, no. 10, pp. 2633–2639, Oct. 2007, doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488551.
- [70] B. E. Figueroa, R. F. Keep, A. L. Betz, and J. T. Hoff, “Plasminogen activators potentiate thrombin-induced brain injury,” *Stroke*, vol. 29, no. 6, pp. 1202–1207; discussion 1208, Jun. 1998.
- [71] T. G. Jovin *et al.*, “The Cortical Ischemic Core and Not the Consistently Present Penumbra Is a Determinant of Clinical Outcome in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion,” *Stroke*, vol. 34, no. 10,

- pp. 2426–2433, Oct. 2003, doi:  
10.1161/01.STR.0000091232.81947.C9.
- [72] M. Arnold *et al.*, “Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion,” *Stroke*, vol. 33, no. 7, pp. 1828–1833, Jul. 2002.
- [73] A. E. Hassan, F. Abd-Allah, S. A. Chaudhry, M. M. Adil, N. Rostambeigi, and A. I. Qureshi, “A Critical Analysis of Intra-arterial Thrombolytic Doses in Acute Ischemic Stroke Treatment,” *Neurocrit. Care*, vol. 21, no. 1, pp. 119–123, Aug. 2014, doi: 10.1007/s12028-013-9859-5.
- [74] R. P. Felten, N. R. P. Ogden, C. Peña, M. C. Provost, M. J. Schlosser, and C. M. Witten, “The Food and Drug Administration Medical Device Review Process: Clearance of a Clot Retriever for Use in Ischemic Stroke,” *Stroke*, vol. 36, no. 2, pp. 404–406, Feb. 2005, doi: 10.1161/01.STR.0000153063.54972.91.
- [75] W. S. Smith *et al.*, “Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke: Results of the MERCI Trial,” *Stroke*, vol. 36, no. 7, pp. 1432–1438, Jul. 2005, doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.
- [76] W. S. Smith *et al.*, “Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial,” *Stroke*, vol. 39, no. 4, pp. 1205–1212, Apr. 2008, doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.
- [77] J. P. Broderick *et al.*, “Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 10, pp. 893–903, Mar. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
- [78] A. Ciccone *et al.*, “Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 10, pp. 904–913, Mar. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
- [79] C. S. Kidwell and R. Jahan, “Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke,” *Neurol. Clin.*, vol. 33, no. 2, pp. 401–420, May 2015, doi: 10.1016/j.ncl.2015.01.005.
- [80] A. M. Demchuk *et al.*, “Recanalization and Clinical Outcome of Occlusion Sites at Baseline CT Angiography in the Interventional Management of Stroke III Trial,” *Radiology*, vol. 273, no. 1, pp. 202–210, Oct. 2014, doi: 10.1148/radiol.14132649.
- [81] J. L. Saver *et al.*, “Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial,” *The Lancet*, vol.

- 380, no. 9849, pp. 1241–1249, Oct. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.
- [82] R. G. Nogueira *et al.*, “Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial,” *The Lancet*, vol. 380, no. 9849, pp. 1231–1240, Oct. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.
- [83] O. A. Berkhemer *et al.*, “A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 1, pp. 11–20, Jan. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
- [84] T. G. Jovin *et al.*, “Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 24, pp. 2296–2306, Jun. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
- [85] B. C. V. Campbell *et al.*, “Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 11, pp. 1009–1018, Mar. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
- [86] J. L. Saver *et al.*, “Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 24, pp. 2285–2295, Jun. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
- [87] M. Goyal *et al.*, “Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 11, pp. 1019–1030, Mar. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
- [88] S. Bracard *et al.*, “Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial,” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 11, pp. 1138–1147, Oct. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
- [89] J. Mocco *et al.*, “Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone,” *Stroke*, vol. 47, no. 9, pp. 2331–2338, Sep. 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013372.
- [90] K. W. Muir *et al.*, “Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 88, no. 1, pp. 38–44, Jan. 2017, doi: 10.1136/jnnp-2016-314117.
- [91] N. N. Khoury *et al.*, “Endovascular thrombectomy and medical therapy versus medical therapy alone in acute stroke: A randomized care trial,” *J. Neuroradiol.*, vol. 44, no. 3, pp. 198–202, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.neurad.2017.01.126.
- [92] M. Goyal *et al.*, “Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five

- randomised trials,” *The Lancet*, vol. 387, no. 10029, pp. 1723–1731, Apr. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [93] W. J. Powers *et al.*, “2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association,” *Stroke*, vol. 46, no. 10, pp. 3020–3035, Oct. 2015, doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
- [94] L. K. Casaubon *et al.*, “*Canadian Stroke Best Practice Recommendations*: Acute Inpatient Stroke Care Guidelines, Update 2015,” *Int. J. Stroke*, vol. 11, no. 2, pp. 239–252, Feb. 2016, doi: 10.1177/1747493015622461.
- [95] N. Wahlgren *et al.*, “Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN,” *Int. J. Stroke*, vol. 11, no. 1, pp. 134–147, Jan. 2016, doi: 10.1177/1747493015609778.
- [96] J. L. Saver *et al.*, “Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis,” *JAMA*, vol. 316, no. 12, p. 1279, Sep. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.13647.
- [97] G. W. Albers *et al.*, “Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 8, pp. 708–718, Feb. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
- [98] R. G. Nogueira *et al.*, “Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 1, pp. 11–21, Jan. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
- [99] R. Bourcier *et al.*, “Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials,” *JAMA Neurol.*, vol. 76, no. 4, p. 405, Apr. 2019, doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4510.
- [100] N. Simons, P. Mitchell, R. Dowling, M. Gonzales, and B. Yan, “Thrombus composition in acute ischemic stroke: A histopathological study of thrombus extracted by endovascular retrieval,” *J. Neuroradiol.*, vol. 42, no. 2, pp. 86–92, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.neurad.2014.01.124.
- [101] P. Machi *et al.*, “Experimental evaluation of stent retrievers’ mechanical properties and effectiveness,” *J. Neurointerventional*

- Surg.*, vol. 9, no. 3, pp. 257–263, Mar. 2017, doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012213.
- [102] T. Brott *et al.*, “Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale.,” *Stroke*, vol. 20, no. 7, pp. 864–870, Jul. 1989, doi: 10.1161/01.STR.20.7.864.
- [103] M. Goyal *et al.*, “Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials,” *The Lancet*, vol. 387, no. 10029, pp. 1723–1731, Apr. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [104] D. C. Haussen *et al.*, “Too good to intervene? Thrombectomy for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an intention-to-treat analysis,” *J. NeuroInterventional Surg.*, vol. 9, no. 10, pp. 917–921, Oct. 2017, doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012633.
- [105] C. Dargazanli *et al.*, “Mechanical Thrombectomy for Minor and Mild Stroke Patients Harboring Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation: A Multicenter Cohort Study,” *Stroke*, vol. 48, no. 12, pp. 3274–3281, Dec. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018113.
- [106] Y.-J. Xiong *et al.*, “Endovascular thrombectomy versus medical treatment for large vessel occlusion stroke with mild symptoms: A meta-analysis,” *PLOS ONE*, vol. 13, no. 8, p. e0203066, Aug. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0203066.
- [107] L. S. Román *et al.*, “Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data,” *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 10, pp. 895–904, Oct. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30242-4.
- [108] T. Nezu *et al.*, “Early Ischemic Change on CT Versus Diffusion-Weighted Imaging for Patients With Stroke Receiving Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy: Stroke Acute Management With Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry,” *Stroke*, vol. 42, no. 8, pp. 2196–2200, Aug. 2011, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.614404.
- [109] B. C. V. Campbell *et al.*, “Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data,” *Lancet Neurol.*, vol. 18, no. 1, pp. 46–55, Jan. 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30314-4.
- [110] Y. Xie *et al.*, “Pretreatment lesional volume impacts clinical outcome and thrombectomy efficacy: Pretreatment Lesion Volume and Stroke Outcome,” *Ann. Neurol.*, vol. 83, no. 1, pp. 178–185, Jan. 2018, doi: 10.1002/ana.25133.

- [111] K. Barlinn *et al.*, “Multimodal Computed Tomography Based Definition of Cerebral Imaging Profiles for Acute Stroke Reperfusion Therapy (CT-DEFINE): Results of a Prospective Observational Study,” *Clin. Neuroradiol.*, vol. 25, no. 4, pp. 403–410, Dec. 2015, doi: 10.1007/s00062-014-0320-8.
- [112] G. Turc *et al.*, “European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke,” *J. NeuroInterventional Surg.*, p. neurintsurg-2018-014569, Feb. 2019, doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014569.
- [113] M. Mokin *et al.*, “Vessel perforation during stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: technical details and clinical outcomes,” *J. NeuroInterventional Surg.*, vol. 9, no. 10, pp. 922–928, Oct. 2017, doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012707.
- [114] K. Premat *et al.*, “Single-Center Experience Using the 3MAX Reperfusion Catheter for the Treatment of Acute Ischemic Stroke with Distal Arterial Occlusions,” *Clin. Neuroradiol.*, vol. 28, no. 4, pp. 553–562, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00062-017-0594-8.
- [115] A. Velasco *et al.*, “Comparison of a Balloon Guide Catheter and a Non-Balloon Guide Catheter for Mechanical Thrombectomy,” *Radiology*, vol. 280, no. 1, pp. 169–176, Jul. 2016, doi: 10.1148/radiol.2015150575.
- [116] W. Brinjikji *et al.*, “Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis,” *J. NeuroInterventional Surg.*, vol. 10, no. 4, pp. 335–339, Apr. 2018, doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013179.
- [117] S. Schönenberger *et al.*, “Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 316, no. 19, p. 1986, Nov. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.16623.
- [118] P. Löwhagen Hendén *et al.*, “General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke),” *Stroke*, vol. 48, no. 6, pp. 1601–1607, Jun. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016554.
- [119] C. Z. Simonsen *et al.*, “Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial,” *JAMA Neurol.*, vol. 75, no. 4, p. 470, Apr. 2018, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4474.

- [120] B. C. V. Campbell *et al.*, “Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data,” *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 1, pp. 47–53, Jan. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30407-6.
- [121] E. A. Mistry *et al.*, “Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis,” *Stroke*, vol. 48, no. 9, pp. 2450–2456, Sep. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017320.
- [122] J. Kaesmacher *et al.*, “Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis,” *J. NeuroInterventional Surg.*, vol. 11, no. 1, pp. 20–27, Jan. 2019, doi: 10.1136/neurintsurg-2018-013834.
- [123] L. Mueller *et al.*, “Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, no. 8, pp. 1016–1021, 2017, doi: 10.1111/ene.13330.
- [124] D. Behme *et al.*, “Intravenous Thrombolysis Facilitates Successful Recanalization with Stent-Retriever Mechanical Thrombectomy in Middle Cerebral Artery Occlusions,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 25, no. 4, pp. 954–959, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.007.
- [125] A. Angermaier, P. Michel, A. V. Khaw, M. Kirsch, C. Kessler, and S. Langner, “Intravenous Thrombolysis and Passes of Thrombectomy as Predictors for Endovascular Revascularization in Ischemic Stroke,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 25, no. 10, pp. 2488–2495, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.024.
- [126] S. Abilleira *et al.*, “Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different,” *Stroke*, vol. 48, no. 2, pp. 375–378, Feb. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015857.
- [127] J. Kaesmacher and J. F. Kleine, “Bridging Therapy with i. v. rtPA in MCA Occlusion Prior to Endovascular Thrombectomy: a Double-Edged Sword?,” *Clin. Neuroradiol.*, vol. 28, no. 1, pp. 81–89, Mar. 2018, doi: 10.1007/s00062-016-0533-0.
- [128] J. Minnerup *et al.*, “Outcome After Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study,” *Stroke*, vol. 47, no. 6, pp. 1584–1592, Jun. 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012619.

- [129] T. Boeckh-Behrens *et al.*, “Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke,” *Stroke*, vol. 47, no. 7, pp. 1864–1871, Jul. 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013105.
- [130] J.-P. Desilles *et al.*, “Alteplase Reduces Downstream Microvascular Thrombosis and Improves the Benefit of Large Artery Recanalization in Stroke,” *Stroke*, vol. 46, no. 11, pp. 3241–3248, Nov. 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010721.
- [131] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, “Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 24, pp. 1581–1587, 14 1995, doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
- [132] A. Renú *et al.*, “Vessel Wall Enhancement and Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier Disruption After Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke,” *Stroke*, vol. 48, no. 3, pp. 651–657, Mar. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015648.
- [133] J. Kaesmacher *et al.*, “Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke Treatment,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 38, no. 5, pp. 991–998, May 2017, doi: 10.3174/ajnr.A5105.
- [134] U. Fischer *et al.*, “Direct Mechanical Thrombectomy Versus Combined Intravenous and Mechanical Thrombectomy in Large-Artery Anterior Circulation Stroke: A Topical Review,” *Stroke*, vol. 48, no. 10, pp. 2912–2918, 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017208.
- [135] A. T. Rai *et al.*, “Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel strokes can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes,” *J. Neurointerventional Surg.*, vol. 10, no. 1, pp. 17–21, Jan. 2018, doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012830.
- [136] G. L. Hickey, S. W. Grant, J. Dunning, and M. Siepe, “Statistical primer: sample size and power calculations—why, when and how?†,” *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 54, no. 1, pp. 4–9, Jul. 2018, doi: 10.1093/ejcts/ezy169.
- [137] J. Cohen, “Chi-Square Tests for Goodness of Fit and Contingency Tables,” in *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Elsevier, 1977, pp. 215–271.
- [138] G. G. Ferguson *et al.*, “The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients,” *Stroke*, vol. 30, no. 9, pp. 1751–1758, Sep. 1999.



- [139] D. Jenkinson, “ECASS-II: intravenous alteplase in acute ischaemic stroke,” *The Lancet*, vol. 353, no. 9146, p. 67, Jan. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(05)74843-1.
- [140] A. Agresti, *An introduction to categorical data analysis*. 2019.
- [141] B. T. West, K. B. Welch, A. T. Gałecki, and B. W. Gillespie, *Linear mixed models: a practical guide using statistical software*, Second edition. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2015.
- [142] J. S. Balami, P. M. White, P. J. McMeekin, G. A. Ford, and A. M. Buchan, “Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management,” *Int. J. Stroke*, vol. 13, no. 4, pp. 348–361, Jun. 2018, doi: 10.1177/1747493017743051.
- [143] P. P. Ng, T. C. Larson, C. W. Nichols, M. M. Murray, K. L. Salzman, and R. H. Smith, “Intraprocedural predictors of post-stent retriever thrombectomy subarachnoid hemorrhage in middle cerebral artery stroke,” *J. NeuroInterventional Surg.*, vol. 11, no. 2, pp. 127–132, Feb. 2019, doi: 10.1136/neurintsurg-2018-013873.
- [144] R. V. Chandra *et al.*, “Elderly Patients Are at Higher Risk for Poor Outcomes After Intra-Arterial Therapy,” *Stroke*, vol. 43, no. 9, pp. 2356–2361, Sep. 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650713.
- [145] D. H. Kim, S. U. Kim, J. H. Sung, D. H. Lee, H. J. Yi, and S. W. Lee, “Significances and Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Acute Infarction in Very Elderly Patients : A Single Center Experience,” *J. Korean Neurosurg. Soc.*, vol. 60, no. 6, pp. 654–660, Nov. 2017, doi: 10.3340/jkns.2016.1212.004.
- [146] A. E. Hassan *et al.*, “Impact of procedural time on clinical and angiographic outcomes in patients with acute ischemic stroke receiving endovascular treatment,” *J. NeuroInterventional Surg.*, p. neurintsurg-2018-014576, Mar. 2019, doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014576.
- [147] M. B. Munir, F. Alqahtani, A. Beltagy, A. Tarabishy, and M. Alkhouli, “Comparative Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Patients with and without Atrial Fibrillation,” *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 28, no. 11, pp. 1604–1605, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.jvir.2017.06.024.
- [148] E. J. Benjamin *et al.*, “Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 137, no. 12, Mar. 2018, doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
- [149] J.-M. Olivot *et al.*, “Impact of Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume on the Success of Endovascular Reperfusion Therapy,”

- Stroke*, vol. 44, no. 8, pp. 2205–2211, Aug. 2013, doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000911.
- [150] A. J. Yoo *et al.*, “Effect of baseline Alberta Stroke Program Early CT Score on safety and efficacy of intra-arterial treatment: a subgroup analysis of a randomised phase 3 trial (MR CLEAN),” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 7, pp. 685–694, Jun. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)00124-1.
- [151] N. Malik *et al.*, “Demographic and Clinical Predictors of Leptomeningeal Collaterals in Stroke Patients,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 23, no. 8, pp. 2018–2022, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.018.
- [152] DUST investigators *et al.*, “Internal Carotid Artery Stenosis and Collateral Recruitment in Stroke Patients,” *Clin. Neuroradiol.*, vol. 28, no. 3, pp. 339–344, Sep. 2018, doi: 10.1007/s00062-017-0568-x.
- [153] D. S. Liebeskind, “Collateral Circulation,” *Stroke*, vol. 34, no. 9, pp. 2279–2284, Sep. 2003, doi: 10.1161/01.STR.0000086465.41263.06.
- [154] J. R. Romero, A. Pikula, T. N. Nguyen, Y. L. Nien, A. Norbash, and V. L. Babikian, “Cerebral Collateral Circulation in Carotid Artery Disease,” *Curr. Cardiol. Rev.*, vol. 5, no. 4, pp. 279–288, Nov. 2009, doi: 10.2174/157340309789317887.
- [155] P. Seners *et al.*, “Better Collaterals Are Independently Associated With Post-Thrombolysis Recanalization Before Thrombectomy,” *Stroke*, vol. 50, no. 4, pp. 867–872, Apr. 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022815.

## 9. PRIEDAI

### Publikacijos:

1. **Kurminas M.**, Berūkštis A., Misonis N., Tamošiūnas A. E., Jatužis D. Periprocedūriniai mechaninės trombektomijos veiksniai, lemiantys sėkmingą rekanalizaciją ir geras klinikinės išėitis ligoniams su priekinės cirkuliacijos baseino arterijos okliuzija. Neurologijos seminarai 2019; 23(81): 140-148. DOI: 10.29014/ns.2019.19. <http://www.neuroseminarai.lt/2019-2381-140-148/>
2. **Kurminas M.**, Berūkštis A., Misonis N., Blank K., Tamošiūnas A. E., Jatužis D. Intravenous r-tPA Dose Influence on Outcome after Middle Cerebral Artery Ischemic Stroke Treatment by Mechanical Thrombectomy. Medicina 2020, 56(7), 357; <https://doi.org/10.3390/medicina56070357>

### Stendiniai pranešimai disertacijos tema

1. **M. Kurminas** „Basilar artery thrombectomy“ ICCA (Acute Stroke Interventions & Carotid Stenting) conference 2018 April 17-18, Warsaw, Poland.

### Žodiniai pranešimai disertacijos tema

1. **M. Kurminas** “Interventional stroke treatment” 6<sup>th</sup> International meeting on acute cardiac care and emergency medicine, 2018 September 14-15, Vilnius, Lithuania.
2. **M. Kurminas** „Optimalus išeminio insulto vaizdinimas ir intervencijos“. Mokslinė – praktinė konferencija Embolinio insulto diagnostikos ir gydymo naujovės, 2018 Lapkričio 29, Vilnius, Lietuva.
3. **M. Kurminas** “Mechaninė trombektomija už protokolo ribos – kaip? kada?” mokslinė – praktinė konferencija Ankstyva insulto diagnostika ir gydymas, 2016 Gruodžio 15, Vilnius, Lietuva.
4. **M. Kurminas**, N. Misonis “Interventional stroke treatment” 5<sup>th</sup> International Meeting on Acute Cardiac Care and Emergency Medicine, 2016 May 6-7, Vilnius, Lithuania.

5. **M. Kurminas** “Endovaskulinė trombektomija: išmoktos pamokos ir klinikinė patirtis” Lietuvos insulto asociacijos konferencija, 2016 Balandžio 1-2, Trakai, Lietuva.
6. **M. Kurminas** “Ūmaus insulto endovaskulinio gydymo galimybės” mokslinė – praktinė konferencija Radiologija 2015, 2015 10 16-17, Vilnius, Lietuva.
7. **M. Kurminas** “Mechaninės trombektomijos praktinis taikymas” Lietuvos insulto asociacijos konferencija, 2015 Gegužės 15-16, Bačkonys, Lietuva.



**VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS**

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT- 01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.  
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,  
el. p. mf@mf.vu.lt

**VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS**

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

**LEIDIMAS**

**ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

2017-01-10 Nr.158200-17-884-407

Tyrimo pavadinimas:

**IŠEMINIO INSULTO GYDymo MECHANINĖ TROMBEKTOMIJA REZULTATŲ IR JIEMS  
POVEIKĮ DARANČIŲ VEIKSNIŲ TYRIMAS**

Protokolo Nr.:

IGMT – 1

Versija:

1.3

Data:

2016 m. gruodis

Informuoto asmens sutikimo forma:

Versija:

1.3

Data:

2016-12-23

Pagrindiniai tyrėjai:

**Dalius Jatužis**

Įstaigos pavadinimas:

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

Adresas:

Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Leidimas galioja iki:

**2019-12-31**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2017/01), vykusio 2017 m. sausio 10 d. sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	Orinta Ančulytė	psichiatrija/medicina	taip
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Giedrė Lastauskienė	teisė	taip
4	Greta Burneikaitė	medicina	ne
5	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina/pediatrija	taip
6	Miglė Vantens	teisė	taip
7	doc.dr. Alfredas Laurinavičius	psichologija	taip
8	prof. Saulius Vosylus	medicina	taip
9	Eglė Kvedaraitė	pacientų teisės	taip

Pirmininkas



*S. Vosylus*

Saulius Vosylus

# UŽRAŠAMS

# UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius  
El. p.: [info@leidykla.vu.lt](mailto:info@leidykla.vu.lt), [www.leidykla.vu.lt](http://www.leidykla.vu.lt)  
Tiražas 10 egz.