

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ALEKSANDRAS VILIONSKIS

**ŪMINIO IŠEMINIO INSULTO GYDYMO INTRAVENINE
TROMBOLIZE BAIGTIES PROGNOZAVIMAS**

**Daktaro disertacija
Biomedicininos mokslai, medicina (06 B)**

Vilnius, 2015 m.

Disertacija rengta 2010– 2014 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Neurologijos ir neurochirurgijos klinikoje

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Valmantas Budrys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 06 B)

Konsultantas:

prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 06 B)

TURINYS

Santrumpos	4
Įvadas	5
Darbo aktualumas ir reikšmė	7
Darbo tikslas	7
Darbo uždaviniai	8
Darbo naujumas	8
Ginamieji teiginiai	9
Praktikinė darbo reikšmė	9
Literatūros apžvalga	10
Tiriamieji ir tyrimo metodika	41
Rezultatai	49
Rezultatų aptarimas	92
Išvados	104
Praktinės rekomendacijos	104
Literatūros sąrašas	106
Priedai	127
Disertacijos tema paskelbtų darbų sąrašas	132
Disertacijos tema skaityti pranešimai	133
Straipsniai kitomis temomis	134

SANTRUMPOS

AKS – arterinis kraujospūdis

IQR – 25 % ir 75 % kvartiliai

ISK – intrasmeginė kraujosruva

IVT – intraveninė trombolizė

KT – kompiuterinė tomografija

mRS – modifikuota Rankino skalė

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė

PI – pasikliautinis intervalas

PV – prieširdžių virpėjimas

rt-PA – rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius

RVUL – respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė

ŠS – šansų santykis

TKD – transkranijinė doplerografija

VSA – vidurinė smegenų arterija

VULSK – Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

ŽANP – ženklus ankstyvas neurologinis pagerėjimas

ĮVADAS

Tiriamoji problema

Ūminis išeminis insultas yra sunki liga, kuria kiekvienais metais Europoje susergera apie 1 000 000 žmonių [1]. Mirtingumas nuo pirmo insulto siekia 25,6 %, o jam pasikartojus – 49,2 % [2]. Apie 80 % visų išeminių insultų įvyksta priekinės cirkuliacijos baseine ir 20 % – užpakalinės cirkuliacijos baseine. Kauno galvos smegenų infarkto registro duomenimis, 1994 m. sergamumas pirmuoju galvos smegenų infarktu tarp 25–64 metų amžiaus vyrų buvo 184 atvejų 100 000 gyventojų, o tarp moterų – 98 atvejai 100 000 gyventojų [3]. Iki šiol nėra įrodyta nė vieno vaisto efektyvumo, išskyrus intraveninę trombolizę (IVT), gydant ligonius, sergančius ūminiu išeminiu insultu. IVT tikslas – ištirpinti trombą arba embolą galvos smegenų arterijoje, atkurti kraujotaką ir sumažinti galvos smegenų audinio pažeidimą išemijos zonoje. Tuo tikslu į vena leidžiamas krešulį tirpdantis vaistas – rekombinacinis žmogaus audinio plazminogeno aktyvatorius, verčiantis plazminogeną plazminu, kuris tirpdo trombus. Tačiau ir IVT gali būti taikoma labai ribotai pirmiausiai dėl to, kad ji yra efektyvi ir saugi tik ją taikant per 4,5 valandas nuo ligos pradžios, o kita vertus, yra nemažai kontraindikacijų, ribojančių jos taikymą net ir laiku atvykusiems ligoniams.

Pasaulyje trombolizė pradėta taikyti 1995 m., bet kaip pirmo pasirinkimo ūminio išeminio insulto gydymo metodas ji patvirtinta Europoje tik 2002 m. Bet net ir po to, kai ji buvo patvirtinta, jos taikymas kasdienėje praktikoje labai skiriasi net tik įvairiose šalyse, bet ir tos pačios šalies skirtinguose regionuose. Tai priklauso nuo daugelio veiksnių, bet vienas pagrindinių – tai sugebėjimas laiku įtarti ūminį galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, pristatyti tokį ligonį į specializuotą gydymo įstaigą bei per minimalų laiką atlikti visus būtinuosius tyrimus, leidžiančius saugiai atlikti IVT. Todėl labai svarbu optimizuoti darbą su tokiais ligoniais, pradėtant nuo jų atvykimo į stacionarą, bet ne mažiau svarbus ir greitosios medicinos pagalbos (GMP) personalo budrumas.

Intraveninė trombolizė turi ir savo specifinių komplikacijų, kurios taip pat riboja jos platesnį taikymą. Vienomis iš grėsmingiausių laikomos hemoraginės komplikacijos – kraujavimai įvairiose kūno vietose, tarp jų – ir į galvos smegenis. Labai svarbu išmanyti simptominių intrasmegeninių kraujosruvų rizikos veiksnius, nes tai leidžia geriau atrinkti ligonius šiam gydymui, taip pat nuodugniau ir išsamiau paaiškinti ligoniui ir jo giminėms apie realų komplikacijų pavojų.

Pradėjus taikyti IVT kasdienėje praktikoje terapinis langas buvo 3 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios. 2008 m. atlikti tyrimai parodė, kad IVT išlieka saugus ir efektyvus gydymo metodas praėjus 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios [4, 5]. Tačiau tik 2012 m. gamintojo buvo patvirtintos oficialios rekomendacijos, kuriomis remiantis IVT taikoma praėjus iki 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios. Tai leidžia teikti pagalbą didesniai ligonių skaičiui. Taip pat pastaraisiais metais vis aktyviau į klinikinę praktiką diegiami endovaskuliniai gydymo metodai: intraarterinė trombolizė (medikamentinis trombo tirpdymas per į užsikimšusią arteriją įleistą kateterį), ir mechaninė trombektomija (trombo ištraukimas iš užsikimšusios arterijos per kateterį). Tai leidžia suteikti pagalbą ligoniams, kuriems dėl kontraindikacijų IVT negalima arba ji yra nepakankamai veiksminga. Taigi didesnei daliai ligonių galima suteikti maksimaliai efektyvų gydymą, taip pagerinant gydymo rezultatus bei sumažinant ūminio insulto sukeltą neįgalumą.

Nors nuo 2002 m. IVT patvirtinta kaip ūminio išeminio insulto pirmo pasirinkimo gydymo metodas, tačiau iki šiol lieka daug neatsakytų klausimų. Vienas jų – vyresnio (virš 80 m.) amžiaus ligoniai, kuriems IVT pagal oficialias vaisto gamintojo rekomendacijas negalima, nors klinikinėje praktikoje ji neretai atliekama.

Kitas aktualus klausimas – kombinuoto IVT ir endovaskulinio gydymo derinimas. Kadangi endovaskulinis gydymas dažnai taikomas kaip papildomas gydymas, nėra aiškių rekomendacijų, kada jis turi būti taikomas. Manoma, kad jis ypač tikslingas ligoniams, kurių prognozuojama baigtis yra bloga. Taigi,

blogos baigties prognozavimas iki pradedant gydymą gali pagerinti ligonių atranką.

Darbo aktualumas ir reikšmė

Lietuvoje IVT atliekama nuo 2002 m. ir pastaraisiais metais per metus atliekama apie 200 IVT. Tačiau iki šiol Lietuvoje nebuvo kompleksiskai nagrinėjami klausimai, susiję su IVT efektyvumu, saugumu, nebuvo įvertinama ligonių prognozė. Taip pat nebuvo vertinamas IVT efektyvumas ir saugumas atskirose ligonių grupėse. Tikėtina, kad mūsų populiacijoje ligoniai patiria sunkesnę insultą, turi sunkesnę gretutinę patologiją, o tai gali turėti reikšmės IVT efektyvumui. Insulto baigties prognoziniai veiksniai Lietuvoje taip pat gali kiek skirtis nuo Vakarų Europos populiacijos. Todėl baigties prognozavimas yra labai svarbi problema kasdienėje praktikoje. Šiuo metu pasiūlyti keli baigties ir komplikacijų prognozės modeliai, tačiau jie validuoti tik Vakarų Europos ir Azijos šalių gyventojams. Iki šiol nėra atliktų tyrimų, vertinančių šių modelių tinkamumą bei tikslumą Rytų Europos, kartu ir Lietuvos, gyventojams.

Naujų endovaskulinio gydymo metodų taikymas leidžia pagerinti ligonių gydymo rezultatus, tačiau jis negali būti taikomas visiems ligoniams. Todėl labai svarbu tinkamai atrinkti ligonius tokiam gydymui. Iki šiol Lietuvoje šis aspektas nebuvo tiriamas, todėl nėra aiškių rekomendacijų, kokiems ligoniams jis galėtų ir turėtų būti taikomas. Rekomendacijų pateikimas padėtų palengvinti ligonių atranką endovaskuliniam arba kombinuotam gydymui ir, tikėtina, pagerinti gydymo rezultatus. Prognozinis modelis, pritaikytas tiriamajai populiacijai, taip pat leistų tiksliau numatyti IVT efektyvumą ir pateikti išsamesnę informaciją ligoniams ir jo artimiesiems, taip pat pagerinti ligonių atranką IVT.

Darbo tikslas

Nustatyti ūminio išeminio insulto gydymo intravenine trombolize baigties prognozinius veiksnius ir įvertinti prognozinių modelių tinkamumą tiriamajai populiacijai.

Darbo uždaviniai

1. Nustatyti išeminio insulto gydymo intravenine trombolize ankstyvuosius ir vėlyvuosius rezultatus, įvertinti intraveninės trombolizės saugumą.
2. Nustatyti ir palyginti intraveninės trombolizės efektyvumą ir saugumą skirtingų amžiaus grupių žmonėms.
3. Nustatyti trombolize gydyto išeminio insulto baigties po trijų mėnesių prognozinis veiksnis.
4. Nustatyti ženklaus ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognozinis veiksnis.
5. Įvertinti ūminio išeminio insulto gydymo intraveninės trombolizės būdu prognozinis modelių tikslumą tiriamajai populiacijai.

Darbo naujumas

Darbo naujumas ir originalumas – kompleksinis ligonių, patyrusių ūminį išeminį insultą ir gydytų IVT, ištyrimas, nustatant rizikos veiksnių, insulto sunkumo ir gretutinės patologijos įtaką IVT efektyvumui ir saugumui bei trombolize gydyto insulto baigties prognozinis veiksnių ir jų derinių patikimumą. Darbo metu nustatyti geros ir blogos ankstyvos ir vėlyvos baigties prognoziniai veiksniai, įvertintas IVT saugumas ir efektyvumas vyresnio amžiaus ligoniams.

Pirmą kartą Lietuvoje nagrinėjama IVT efektyvumo ir saugumo problema, įvertinami prognoziniai insulto baigties veiksniai, taip pat įvertinamas jau esamų prognozinis modelių tinkamumas mūsų populiacijai. Taip pat pirmą kartą Lietuvoje, atsižvelgiant į nustatytus prognozinis veiksnis, sukurtas ir pasiūlytas originalus insulto vėlyvųjų rezultatų po IVT prognozinis modelis, skirtas mūsų populiacijai.

Ginamieji teiginiai

1. Intraveninė trombolizė išlieka efektyvus vyresnio amžiaus žmonių insulto gydymo metodas.
2. Insulto baigties prognoziniai modeliai turi būti koreguojami atsižvelgiant į populiacijos ypatumus.
3. Sukurtas originalus modelis gali būti taikomas insulto baigčiai prognozuoti.

Praktinė darbo reikšmė

Šio darbo rezultatai aktualūs įvairių specialybių gydytojams, gydantiems ligonius, patyrusius ūminį išeminį insultą.

Darbe ištirti rizikos veiksniai ir gretutinė patologija, susiję su ūminio insulto gydymo rezultatais ir padedantys atrinkti ligonius, kuriems reikalingas intensyvesnis gydymas ir (ar) papildomas ištyrimas. Sukurtas gydymo rezultatų prognozinis modelis leidžia pateikti išsamesnę informaciją ligoniui ir jo artimiesiems.

Darbe ištirti ligonių gydymo už protokolo ribų rezultatai ir parodyta, kad toks gydymas pateisinamas. Tai leidžia taikyti IVT didesnei daliai ligonių ir pasiekti geresnių gydymo rezultatų.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Ūminio išeminio insulto problemos aktualumas

Išeminio insulto gydymas iki šiol išlieka opi ir iš esmės neišspręsta problema. Pagal mirštamumą insultas užima antrą vietą pasaulyje ir trečią vietą JAV (po širdies ligų ir vėžio) [6, 7]. PSO duomenimis, kasmet pasaulyje nuo insulto miršta apie 4,6 mln. žmonių [8], o JAV išeminiu insultu suserga 400 000 gyventojų [9]. Paskaičiuota, kad insulto sukelti nuostoliai JAV siekia 30 milijardų JAV dolerių per metus, o Švedijoje – 1,9 milijardų JAV dolerių [10]. Iš insultą išgyvenusių žmonių tik nedidelė dalis (apie 20 %) lieka savarankiški ir nepriklausomi kasdienėje gyvenimo veikloje. Kiti ligoniai po insulto lieka invalidai ir jiems reikalinga aplinkinių žmonių pagalba. Taigi, insulto padariniai turi ne tik medicininių, bet ir socialinių padarinių, sukeliančių didelius ekonominius nuostolius. Išeminiam insultui gydyti rekomenduojama daug įvairių vaistų, tačiau iki šiol atlikti klinikiniai tyrimai nepatvirtino jų veiksmingumo. Šiuo metu įrodytas tik gydymo IVT bei ankstyvos reabilitacijos įvykus insultui efektyvumas [11, 12].

Smegenų infarktas (išeminis insultas) – ūminis židininis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, pasireiškiantis židininiais neurologiniais simptomais, išliekančiais ilgiau kaip 24 val. nuo ligos pradžios. Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis – ūminis galvos smegenų ar tinklainės kraujotakos nepakankamumas, pasireiškiantis židininiais neurologiniais simptomais, visiškai išnykstančiais per ≤ 24 valandas nuo ligos pradžios. Pastaruoju metu šitas terminas yra kritikuojamas, nes tobulėjant diagnostikos technologijoms morfologiniai galvos smegenų pakitimai nustatomi anksčiau, o taikant šiuolaikinius gydymo metodus neurologinė simptomatika kai kuriais atvejais regresuoja nepraėjus 24 val. Kai kurie autoriai siūlo laiko terminą mažinti iki 1 val. [13], tačiau kol kas šiuolaikinėje ligų klasifikacijoje šias terminas lieka nepakeistas.

1.2. Galvos smegenų infarkto etiologija ir patofiziologija

Galvos smegenų infarkto mechanizmas daugeliu atvejų yra intrakranijinės arba ekstrakranijinės arterijos užakimas arba jos embolizacija [14]. Rečiau galvos smegenų infarktas gali išsivystyti esant globaliai galvos smegenų hipoperfuzijai. Tokie infarktai dažniausiai išsivysto paribinėse gretimų kraujotakos baseinų zonose (vadinamieji „watershed“ infarktai) [15]. Įvykus galvos smegenų venų arba veninių ančių trombozei sutrinka kraujo nutekėjimas iš galvos smegenų, gali vystytis veniniai smegenų infarktai, kuriems būdinga neatitinkanti vienos arterijos baseino lokalizacija bei gerybinė eiga. Dažnai jie būna hemoraginiai. Kadangi intraveninė trombolizė taikoma gydant tik smegenų infarktus, atsiradusius dėl arterijos okliuzijos, tai toliau bus kalbama apie šios patologijos rizikos veiksnius bei patofiziologiją. Įrodyta, kad arterinė hipertenzija, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, didelio laipsnio miego arterijos stenozė bei prieširdžių virpėjimas yra svarbūs galvos smegenų infarkto rizikos veiksniai [16, 17, 18, 19]. Kiti įrodyti rizikos veiksniai yra cukrinis diabetas, rūkymas, išeminė širdies liga ir širdies vožtuvų patologija [20, 21, 22, 23]. Kardioemboliniai insultai, nesusiję su širdies vožtuvų patologija, sudaro 15–20 % visų išeminių insultų. Jų dažnis didėja su amžiumi. P. Wolf ir bendraautorių duomenimis, kardioembolinių insultų dažnis tarp 50–57 metų amžiaus žmonių yra 6,7 %, o tarp žmonių 80–89 metų amžiaus – 36,2 % [24].

Normali galvos smegenų kraujotaka yra 100 ml/100 g smegenų svorio/min. Įvykus galvos smegenų arterijos okliuzijai, jos maitinamoje zonoje kraujotaka labai sumažėja, tačiau nevienodai visose vietose. Galutinis smegenų infarkto tūris priklauso nuo išsaugotos penumbros zonos. Penumbra vadinama galvos smegenų išeminė zona, supanti išemijos šerdį, kurioje dėl išeminės nekrozės neuronai jau yra žuvę. Penumbroje išlieka neuronų elektrinis aktyvumas ir vientisa neuronų integracija, tačiau, hipoperfuzijai išliekant ilgesniam laikui, penumbros neuronai taip pat žūsta [25, 26, 27]. Penumbroje galima išskirti dvi zonas: 1) negrįžtamai pažeidžiamų ląstelių zoną, jei nėra taikomas efektyvus gydymas, leidžiantis atkurti šitoje zonoje kraujotaką [28]; 2) zoną, kurioje esančios ląstelės sugeba atsikurti savaime. Pirmoji zona tiesiogiai

ribojasi su infarkto centru ir joje kraujotaka yra kritiškai sumažėjusi (dažniausiai apie 18–20 ml/100g/min), o kita zona ribojasi su sveiku smegenų audiniu ir joje kraujotaka yra apie 60 ml/100 g/min [29].

1.3. Trombolizės ankstyvųjų tyrimų apžvalga

Ūminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas yra būklė, reikalaujanti kuo skubescnio ir adekvataus gydymo. Gydymas skirstomas į specifinį bei nespecifinį. Nespecifinis gydymas taikomas visiems ligoniams, ištiktiems ūminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo, kai nėra aiškus jo pobūdis arba nėra sąlygų taikyti specializuotą gydymą. Nustačius ūminio išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo diagnozę, taikomas specializuotas gydymas – trombolizė. Trombolizės tikslas – ištirpinti arba mechaniškai pašalinti trombą arba embolą užsikimšusioje galvos smegenų arterijoje, atkurti kraujotaką ir sumažinti galvos smegenų audinio pažeidimą išemijos zonoje. Tuo tikslu į veną leidžiamas krešulius tirpdantis vaistas (intraveninė trombolizė) arba specialiomis priemonėmis jis šalinamas mechaniniu būdu (mechaninė trombolizė arba mechaninė trombektomija). Šiuo metu vienintelis tinkamas vaistas intraveninei trombolizei yra rekombinacinis žmogaus audinių plazminogeno aktyvatorius (angl. *recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA*). Jis plazminogeną verčia plazminu, o šis tirpdo fibrino trombus. Lietuvoje insulto gydymui trombolize naudojamas rt-PA – alteplazė (*Actilyse*).

Pirmą kartą trombolizė kaip išeminio insulto gydymo metodas buvo pasiūlytas beveik prieš 50 metų [30]. Nuo to laiko buvo paskelbta nemažai atvejų, kai insultui gydyti buvo taikoma trombolizė, tačiau iki 1992 m. buvo atlikti tik šeši placebo kontroliuojami trombolizės tyrimai, kuriuose iš viso dalyvavo 700 ligonių, sergančių išeminiu insultu. Tačiau jų vertė nėra didelė, nes šios studijos nebuvo randomizuotos, o dviejose iš jų išeminio insulto diagnozė nebuvo patvirtinta kompiuterine tomografija (KT) [31]. Atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamus tyrimus, kuriuose intraveninei trombolizei naudota streptokinazė (MAST-E, ASK, MAST-I), teko sustabdyti pirma laiko dėl dažnų intrasmegegeninių kraujosruvų ir didesnio ligonių mirtingumo po

trombolizės [32, 33]. 1995 m. buvo paskelbti ypač reikšmingo atsitiktinės atrankos placebo kontroliuoto dvigubai aklo daugiacentrinio tyrimo rezultatai. Jame pirmą kartą buvo įrodytas į veną lašinamo rt-PA efektyvumas, trombolitiką skiriant ligoniams per pirmąsias tris valandas nuo išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo simptomų atsiradimo. Taigi šiuo tyrimu, kuris žinomas kaip NINDS studija (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study*), pavyko akivaizdžiai mokslo tiesa pagrįsti IVT reikšmę gydant ūminį išeminį insultą. IVT atlikti buvo naudojamas tuomet dar naujas vaistas – rekombinacinis audinių plazminogeno aktyvatorius (rt-PA). Tyrime dalyvavo 624 ligoniai, sergantys išeminiu insultu vidinės miego arterijos baseine. Į tyrimą įtraukti tik tie ligoniai, kurių ligos pradžios laikas buvo aiškiai žinomas, o atlikus galvos smegenų KT nerasta intrasmegeginės kraujosruvos požymių. Neįtraukimo į NINDS tyrimą kriterijai pateikiami 1 lentelėje. Jie dabar iš esmės laikomi kontraindikacijomis atlikti intraveninę trombolizę klinikinėje praktikoje. Terapinis langas (t. y. laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki trombolizės pradžios) neturėjo viršyti 180 min. Tiriamosios (rt-PA) grupės ligoniams skirtas intraveninis rt-PA pagal standartinį protokolą (0,9 mg/kg kūno masės, maksimali dozė 90 mg, 10 % dozės suleidžiama boliusu, likusi dalis sulašinama į periferinę veną per 1 val.), o kontrolinės grupės ligoniai gavo placebo infuzijas. Visiems ligoniams per pirmąsias 24 val. nebuvo skiriama antiagregantų ir antikoagulantų. Ligonų neurologinei būklei vertinti buvo naudojamos keturios skalės: modifikuota Rankino skalė (mRS), Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė (NIHSS), Bartelio indeksas bei Glazgo baigčių skalė. Ligonų būklė vertinta praėjus 24 val. (I dalis) bei 3 mėn. (II dalis) po trombolizės. Atskira subanalizė buvo atlikta, suskirsčius ligonius į dvi grupes pagal trombolizės laiką – nuo simptomų atsiradimo iki trombolizės pradžios praėjus atitinkamai 0–90 ir 91–180 min.

Tyrimo I dalyje būklės pagerėjimu buvo apibūdinamas NIHSS skalės balų skaičiaus sumažėjimas ≥ 4 balais. Praėjus 24 val. po trombolizės statistiškai patikimo skirtumo tarp ligonių, kuriems buvo atlikta trombolizė, ir placebo grupės nenustatyta.

1 lentelė. Ligonių neįtraukimo į NINDS tyrimą kriterijai

1. Buvęs kitas išeminis insultas arba sunki galvos smegenų trauma per paskutinius 3 mėn.
2. Didelės apimties chirurginės intervencijos per paskutines 14 d.
3. Intrasmegeninė kraujosruva anamnezės duomenimis
4. Sistolinis AKS >185 mmHg arba diastolinis AKS >110 mmHg
5. Greit savaime gerėjanti arba minimali neurologinė simptomatika
6. Simptomai, leidžiantys įtarti subarachnoidinę kraujosruvą
7. Kraujavimas iš virškinamojo trakto arba šlapimo takų per paskutines 21 d.
8. Arterijos punkcija neužspaudžiamoje vietoje per paskutines 7 d.
9. Traukuliai insulto pradžioje
10. Netiesioginio veikimo antikoagulantų vartojimas iki insulto pradžios
11. Heparino vartojimas per 2 d. iki insulto pradžios, jei protrombino laikas viršija 15 s
12. Trombocitų skaičius mažesnis kaip $100\,000 \times 10^9/l$
13. Gliukozės koncentracija kraujyje $<2,7 \text{ mmol/l}$ arba $>22,2 \text{ mmol/l}$

AKS – arterinis kraujospūdis

Tačiau praėjus 3 mėn. geresnės baigties ligonių dalis rt-PA grupėje buvo reikšmingai didesnė: geresnės baigties santykis rt-PA grupėje – 1,2 (95 % PI 1,2–2,6; $p=0,008$). Palyginus su placebo grupe, rt-PA grupėje 12 % daugiau ligonių po 3 mėn. turėjo tik minimalią negalią arba jokios (Bartelio indeksas 95–100). Placebo grupėje per 3 mėn. mirė 21 ligonis, o rt-PA grupėje – 17 ligonių; šis skirtumas nėra statistiškai reikšmingas. Taigi, NINDS tyrimas parodė, kad intraveninė trombolizė yra pakankamai saugus išeminio insulto gydymo metodas, kuris, nekeisdamas mirštamumo, leidžia pagerinti vėlyvuosius gydymo rezultatus ir sumažinti patyrusių insultą ligonių ilgalaikį neįgalumą [34]. Šis tyrimas tapo persilaužimu ir naujos eros pradžia gydant išeminį insultą. Po šio tyrimo gautų rezultatų paskelbimo JAV Maisto ir vaistų asociacija rekomendavo

leisti taikyti intraveninę trombolizę ūminiam išeminiam insultui gydyti, jei ligoniai atitinka NINDS kriterijus. 1995 m. taip pat paskelbti ECASS I tyrimo (*European Cooperative Acute Stroke Study*) rezultatai. Jame dalyvavusiems ligoniams buvo skiriama arba placebo, arba rt-PA 1,1 mg/kg dozė, neviršijant maksimalios 90 mg dozės. Leistinas terapinis langas šioje studijoje siekė 6 val. Tyrimo rezultatai parodė, kad esminio skirtumo tarp rt-PA ir placebo grupių nebuvo [35]. Atsižvelgus į šitoje studijoje gautus duomenis buvo atliktas ECASS II tyrimas, kurio rezultatai pateikti 1998 m. [36]. Šiame tyrime rt-PA dozė buvo sumažinta iki naudojamos NINDS studijoje, o įtraukiant ligonį į tyrimą pirmą kartą atsižvelgta į išemijos zonos plotą – nebuvo įtraukiami ligoniai, jei išemijos plotas viršijo 33 % vidurinės smegenų arterijos (VSA) maitinimo zonos. Trombolizę pradėti buvo leidžiama per 6 val., tačiau vertinant rezultatus pagal trombolizės pradžios laiką ligoniai buvo suskirstyti į du pogrupius: per 0–3 val. ir per 3–6 val. nuo ligos pradžios. Kiti įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai atitiko NINDS studijos. Po 3 mėn. visiškai pasveiko arba minimalų neurologinį deficitą (mRS 0–1) turėjo 165 (40,3 %) ligoniai iš rt-PA grupės ir 143 (36,6 %) ligoniai iš placebo grupės ($p=0,277$). Tačiau savarankiškų ligonių (mRS 0–2) rt-PA grupėje buvo 222 (54,3 %), o placebo grupėje – 180 (46,0 %). Šitas skirtumas buvo statistiškai patikimas ($p=0,024$). Atliekant papildomą analizę skirtinguose gydymo pogrupiuose (0–3 val. ir 3–6 val.), statistiškai patikimų skirtumų nenustatyta. Tai galima paaiškinti tuo, kad didžiajai daliai ligonių trombolizė pradėta praėjus daugiau kaip 3 val., o iki 3 valandų ji atlikta tik 81 ligoniui (77 ligoniams placebo grupėje). Mirtingumas buvo panašus abiejose grupėse (mirė 43 ligoniai rt-PA grupėje ir 42 ligoniai placebo grupėje). Ši studija dar kartą patvirtino, kad intraveninė trombolizė yra veiksmingas ir pakankamai saugus gydymo metodas, taikytinas išeminį insultą patyrusiems ligoniams iki 3 val. nuo jo pradžios, o gerai atrinktiems ligoniams – galbūt ir vėliau. 2004 m. buvo pateikta kelių studijų metaanalizė, kurioje apibendrinti duomenys, gauti iš NINDS, ECASS ir ATLANTIS studijų. Jose iš viso dalyvavo 2775 ligoniai, sergantys išeminiu insultu. Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios buvo 243 min. Apibendrinant

teigtina, kad geriausi rezultatai buvo gaunami atliekant trombolizę praėjus 0–90 min. nuo ligos pradžios. Ligonų, kuriems trombolizė atlikta praėjus 91–180 ir 181–270 min., gydymo rezultatai beveik nesiskyrė (geresnės baigties santykis atitinkamai 1,6 (95 % PI 1,1–2,2) ir 1,4 (95 % PI 1,1–1,9). Kai trombolizė atlikta vėliau (271–360 min.), rezultatai statistiškai nesiskyrė nuo placebo grupės. Simptominių intrakranijinių kraujosruvų dažnis buvo 5,9 % rt-PA grupėje ir 1,1 % placebo grupėje ir nepriklausė nuo trombolizės laiko veiksnio [37]. 2008 m. paskelbti dviejų tyrimų rezultatai, kurie įrodė, kad intraveninė trombolizė, atlikta praėjus 3–4,5 val. nuo ligos pradžios, išlieka efektyvi ir saugi. Vienas šių tyrimų (ECASS 3) yra atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas. Tyrime dalyvavo 821 ligonis. Pirminiu vertinimo kriterijumi buvo gera funkcinė būklė po 3 mėn., kuri buvo apibūdinta 0–1 balu pagal modifikuotą Rankino skalę. Gera baigtis buvo 52,4 % ligonių, gydytų rt-PA, ir 45,2 % ligonių placebo grupės (ŠS 1,34; 95 % PI 1,02–1,76; $p = 0,04$). Kaip ir buvo galima tikėtis, tarp rt-PA gydytų ligonių intrasmegeeninių kraujosruvų, iš jų ir simptominių, dažnis buvo didesnis nei placebo grupėje (atitinkamai 27,0 % vs 17,6 %; $p = 0,001$; ir 2,4 % vs 0,2 %; $p = 0,008$). Mirštamumas abiejose grupėse buvo panašus (7,7 % ir 8,4 %, $p = 0,68$) [4]. Kitas tyrimas buvo stebimasis – analizuoti tarptautinio insulto registro duomenys. Tyrimo metu buvo lyginami ligonių, gydytų intravenine trombolize praėjus 3–4,5 ir 0–3 val. nuo simptomų atsiradimo, duomenys. Tyrimo rezultatai parodė, kad mirštamumo ir simptominės intrasmegeeninės kraujosruvos dažnis buvo panašus abiejose grupėse (atitinkamai 2,2 % ir 1,6 %, $p=0,24$, ir 12,7 % ir 12,2 %, $p=0,72$). Savarankiškų kasdienėje veikloje ligonių skaičius abiejose grupėse buvo panašus (58,0 % ir 56,3 %, $p=0,42$) [5]. Paskelbus šitų tyrimų duomenis intraveninės trombolizės terapinis langas buvo pailgintas iki 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios. 2010 m. atlikta intraveninių tyrimų, įskaitant ECASS3 tyrimą, metaanalizė patvirtino anksčiau gautus rezultatus, kad intraveninė trombolizė lieka efektyvus gydymo metodas ligoniams, patyrusiems ūminį išeminį insultą, iki 4,5 val. nuo ligos pradžios [38]. Tačiau būtina pabrėžti, kad laikas, per kurį nuo simptomų atsiradimo pradedama intraveninė trombolizė,

yra labai svarbus veiksnys: vėlavimas 90 min. sumažina gydymo efektyvumą apie 50 %.

1.4. Rekanalizacija po trombolizės

Kaip jau minėta, trombolizės tikslas yra atkurti kraujotaką užsikimšusioje arterijoje – šis procesas vadinamas rekanalizacija. Nors ankstesnių tyrimų rezultatai buvo kontroversiški [39, 40], tačiau pastaraisiais metais atlikta daug tyrimų, įrodančių rekanalizacijos svarbą. Tyrimais įrodyta, kad rekanalizacija yra svarbus geros baigties prognozinis veiksnys. Viename iš tyrimų A. Zangerle su bendraautoriais atliko prospektyvų tyrimą, kurio tikslas buvo įvertinti arterijos rekanalizacijos laipsnį po intraveninės trombolizės bei jos svarbą vėlyviems gydymo rezultatams. Į šį tyrimą buvo įtraukti 64 ligoniai, patyrę smegenų infarktą priekinės cirkuliacijos baseine. Ligoniams prieš pradėdant intraveninę trombolizę buvo atliekama galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT) ir KT angiografija, o negalint atlikti pastarosios buvo pasitelkiama transkranijinė doplerografija (TKD). Tyrimai buvo kartojami po 24 val. Funkcinė būklė buvo vertinama po 90 dienų naudojant modifikuotą Rankino skalę. Buvo nustatyta, kad visiška rekanalizacija įvyko 36 ligoniams (56,3 %). Nebuvo rasta statistiškai patikimo skirtumo tarp M1, M2 ir distalinės miego arterijos dalies rekanalizacijos dažnio. Tarp ligonių, sergančių cukriniu diabetu, rekanalizacijos laipsnis buvo daug mažesnis (9,1 %), taip pat jis buvo mažesnis ligonių, kuriems buvo ekstrakranijinė miego arterijos dalies okliuzija (44 %). Po 3 mėn. 58 % ligonių, kuriems nustatyta visiška rekanalizacija, buvo savarankiškai kasdienėje veikloje. Tarp ligonių, kuriems pasiekta dalinė rekanalizacija, savarankiškai kasdienėje veikloje buvo 10 %, o tarp ligonių, kuriems liko arterijos okliuzija, – tik 6 %. Tyrimas parodė, kad rekanalizacija yra vienas iš nepriklausomų veiksnių, turinčių gerą prognozinę reikšmę [41]. 2007 m. paskelbta tyrimų, vertinančių rekanalizacijos reikšmę insulto baigčiai, metaanalizė. Įvertinus 53 tyrimų, kuriuose dalyvavo 2066 ligonių, gautus rezultatus, paaiškėjo, kad rekanalizacija reikšmingai pagerina geros baigties dažnį (ŠS 4,43, 95 % PI 3,32–5,91). Taip pat nurodoma, kad rekanalizacija

reikšmingai mažina mirštamumą (ŠS 0,24; 95 % PI, 0,16–0,35), tačiau simptominių intrasmegeinių kraujosruvų dažnis nuo rekanalizacijos nepriklauso (ŠS 1,11; 95 % PI, 0,71–1,74) [42]. Nustatyta, kad rekanalizacija, atliekant intraveninę trombolizę, pasiekiami palyginti nedažnai – apie 10–50 %, ir tai priklauso nuo okliuzijos vietos: proksimalinių arterijų rekanalizacija pasiekama rečiau [43]. Pastaraisiais metais siūloma naujų endovaskulinių gydymo metodų (intraarterinė trombolizė, mechaninė trombektomija), leidžiančių gerokai pagerinti rekanalizacijos laipsnį, bet šie gydymo metodai yra sudėtingesni ir sunkiau prieinami. Todėl klinikinėje praktikoje svarbiausiais laikomi du aspektai, susiję su rekanalizacija. Pirmiausia svarbu nustatyti geros rekanalizacijos prognozinis veiksnys, kita vertus, yra svarbi galimybė įvertinti rekanalizacijos laipsnį pagal klinikinius požymius. Tai galbūt leistų geriau atrinkti ligonius, kuriems nauji gydymo metodai būtų efektyvesni. Pastaraisiais metais surinkta daug duomenų apie rekanalizacijos prognozinis veiksnys. Šie veiksniai labiau tyrinėjami endovaskulinio gydymo tyrimuose dėl to, kad taikant endovaskulinį gydymą nereikalingi papildomi tyrimai rekanalizacijos laipsniui nustatyti. Tyrimų, kuriuose vertinami rekanalizacijos prognoziniai veiksniai po IVT, nėra daug. Viena priežasčių ta, kad taikant IVT kasdienėje praktikoje nėra atliekami kontroliniai neurovizualiniai tyrimai, leidžiantys patikimai įvertinti rekanalizacijos laipsnį, todėl buvo ieškoma netiesioginių rekanalizacijos rodiklių. Neurologinės būklės pagerėjimas gali būti netiesioginiu ankstyvos rekanalizacijos požymiu. Atlikti tyrimai parodė, kad geros rekanalizacijos pakaitiniu žymeniu gali būti laikomas neurologinio deficito sumažėjimas 8 ir daugiau balais pagal NIHSS po 1 val. nuo intraveninės trombolizės pradžios [44] arba 20 % neurologinio deficito sumažėjimas po 2 val. nuo intraveninės trombolizės pradžios [45]. E. Askevold ir kt. pateikė 27 ligonių, kuriems dėl insulto taikyta IVT, gydymo rezultatus, iš kurių šešiams atvykusiems ligoniams buvo konstatuotas prieširdžių virpėjimas. Gauti tyrimo rezultatai rodo, kad prieširdžių virpėjimo grupės ligonių rekanalizacija buvo statistiškai patikimai retesnė nei sinusinio ritmo grupėje (atitinkamai 11 % ir 50 %, $p=0,04$). Autorių nuomone, prieširdžių virpėjimas yra neigiamas prognozinis veiksnys

rekanalizacijos atžvilgiu. Tačiau šiame tyrime ligonių, kuriems buvo prieširdžių virpėjimas, labai nedaug ir jie turėjo sunkesnę neurologinį deficitą, todėl lieka neaišku, ar vien prieširdžių virpėjimas lėmė rečiau pasiektą rekanalizaciją šiems ligoniams [46]. Kitų tyrimų duomenys rodo, kad kardioembolinės kilmės okliuzija yra geras prognozinis veiksnys [47, 48]. Dar vieno tyrimo, kuriame dalyvavo 126 ligoniai, duomenimis, tik mažesnis pradinis neurologinis deficitas bei distalinė okliuzijos vieta buvo reikšmingi rekanalizacijos prognozės veiksniai [49]. Panašus rezultatas gautas ir kitame tyrime, be to, taip pat nurodoma, kad padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis mažina rekanalizacijos šansą. Kita vertus, didesnė didelio tankio lipoproteinų koncentracija kraujyje didina rekanalizacijos tikimybę [50]. Kitas svarbus rekanalizacijos prognozinis veiksnys yra trombo ilgis. Tyrimas rodo, kad esant ilgesniam nei 8 mm trombui rekanalizacijos tikimybė intraveninės trombolizės metodu yra minimali [51]. Tai turi didelę praktinę reikšmę, nes leidžia atrinkti ligonius, kuriems reikėtų taikyti alternatyvius gydymo metodus. Įdomu tai, kad nors cukrinis diabetas ir hiperglikemija yra nepalankios insulto baigties prognoziniai požymiai, tačiau jie neturi įtakos kraujagyslės rekanalizacijai [52].

1.5. Trombolizės efektyvumo prognoziniai veiksniai

Nors rekanalizacija yra svarbus geros (ar blogos) baigties prognozinis veiksnys, tačiau jis nėra vienintelis. Didesnę praktinę reikšmę turi klinikiniai požymiai bei instrumentinių tyrimų duomenys, leidžiantys prognozuoti gerą baigtį arba atrinkti ligonius, turinčius didesnę blogos baigties riziką. Kaip jau buvo minėta, labai svarbus laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios. Tai atskleidė ne tik NINDS tyrimas, bet ir kelių tyrimų metaanalizė [38]. NINDS tyrimo duomenų papildoma analizė rodo, kad ankstyvas ženklus pagerėjimas statistiškai patikimai koreliuoja su gera funkcinė baigtimi po trijų mėnesių ($\chi^2=42,65$, $p<0,0001$). 1997 m. atlikto tyrimo duomenimis, vienas teigiamų prognozių veiksmų yra ženklus ankstyvas neurologinio deficito sumažėjimas – neurologinio deficito regresavimas 8 ir daugiau balais pagal NIH insulto skalę per 24 val. po trombolizės [53]. Vėliau atlikti tyrimai taip pat

patvirtina hipotezę, kad ankstyvas neurologinės būklės pagerėjimas yra svarbus geros baigties prognozinis veiksnys [54, 55]. Tačiau klinikinėje praktikoje svarbiau numatyti galimą baigtį dar iki pradėjus taikyti intraveninę trombolizę. Todėl būtina nustatyti klinikiškus, demografinius ir radiologinius požymius, leidžiančius prognozuoti gydymo efektyvumą. Atlikta NINDS tyrimo *post hoc* analizė parodė, kad jaunesnis amžius yra nepriklausomas geros baigties prognozinis veiksnys [56, 57]. Žinoma, kad cukrinis diabetas yra reikšmingas insulto rizikos veiksnys. G. Sapošnik su bendraautoriais paskelbė tyrimo rezultatus, parodydami, kad cukrinis diabetas yra nepriklausomas nepalankios baigties rizikos veiksnys. Atliktame tyrime ankstyvas ženklus neurologinis pagerėjimas buvo reikšmingai dažniau nustatytas ligoniams, nesergantiems cukriniu diabetu, palyginti su ligoniais, sergančiais cukriniu diabetu (atitinkamai 28 % ir 11 %, $p < 0,001$). Tyrimas taip pat parodė, kad ligonių, kuriems atvykus glikemija buvo daugiau kaip 8 mmol/l, ankstyvas ženklus neurologinis pagerėjimas buvo patikimai retesnis nei ligoniams, kuriems glikemija buvo mažesnė [58]. Cukrinio diabeto neigiamas poveikis aiškinamas tuo, kad esant hiperglikemijai pažeistame audinyje susidaro daugiau laktatų, kas galbūt ir lemia išemijos zonos didėjimą. Šitą teoriją patvirtina ir tyrimas, kuriame atliekant galvos smegenų MRT ir naudojant perfuzijos-difuzijos režimą nustatyta, kad ūmi hiperglikemija tiesiogiai koreliuoja su didesniu smegenų infarkto tūriu ir blogesne funkcinė baigtimi. Tai nepriklauso nuo pradinio insulto sunkumo, diabetinio statuso iki ligos pradžios ir pažeidimo dydžio [59]. Vėliau atlikti tyrimai taip pat patvirtina neigiamą cukrinio diabeto įtaką insulto baigčiai [60, 61].

Lyties įtaka insulto baigčiai išlieka ne visai aiški. Ankstesni tyrimai rodo, kad moterys per gyvenimą turi didesnę šansą patirti išeminį insultą, o jo baigtis yra blogesnė nei vyrų [62, 63]. Vėliau atliktuose tyrimuose gauti duomenys yra prieštaringi. Antai 2012 m. U. Fisher su bendraautoriais, ištyrę 807 ligonius, kuriems buvo taikoma trombolizė, nustatė, kad vyriškoji lytis yra geros baigties prognozinis veiksnys [64]. G. Sapošnik su bendraautoriais pateikė panašus duomenis apie moteriškosios lyties reikšmę insulto baigčiai. Jų duomenimis,

ankstyvas ženklus neurologinis pagerėjimas buvo 64 % moterų ir 44 % vyrų ($p=0,01$) [58]. Kitame tyrime D. Jovanovič su bendratoriais pateikė duomenis, kad lytis neturi įtakos insulto baigčiai po intraveninės trombolizės [65]. S. Lorenzano su bendraautorais taip pat nurodo, kad lytis nėra svarbus prognozinis intraveninės trombolizės efektyvumo veiksnys [66].

Lėtinis prieširdžių virpėjimas yra svarbus išeminio insulto rizikos veiksnys [67, 68, 69]. Daugelių tyrimų rezultatai rodo, kad lėtinis prieširdžių virpėjimas yra nepriklausomas blogos baigties prognozinis veiksnys. Viename iš tyrimų bloga baigtis nustatyta 41,2 % ligonių, kuriems buvo lėtinis prieširdžių virpėjimas, ir tik 23,7 % ligonių, kurių ritmas normalus. Pastaruoju metu paskelbti keli tyrimai, kurie rodo, kad nors ligoniams, kuriems yra prieširdžių virpėjimas, bloga baigtis nustatoma dažniau, tačiau tai susiję su vyresniu amžiumi ir sunkesne pradine neurologine būkle, o ne tiesiogiai su prieširdžių virpėjimu [70, 71, 72]. Daugelyje tyrimų patvirtinta, kad sunkesnis pradinis neurologinis deficitas yra svarbus neigiamas prognozinis veiksnys. Tai įrodo ir anksčiau minėti tyrimai, ir kiti [73, 74].

Kadangi kiekvienas prognozinis veiksnys skirtingai veikia baigtį, pastaruoju metu pasiūlytos kelios prognozinės skalės, leidžiančios numatyti geros (blogos) baigties prognozę. Šitų skalių privalumas yra tas, kad jose kompleksiskai įvertinami visi veiksniai, turintys įtakos baigčiai. Viena iš tokių yra DRAGON skalė [75]. Detali skalė pateikiama 2-oje lentelėje. Kuo mažesnis suminis balas, tuo didesnė geros baigties tikimybė. Ši skalė buvo taikoma skirtingose kohortose ir visose ji buvo pakankamai efektyvi ir tiksli [76, 77, 78]. Kita pasiūlyta skalė – iSCORE, kuri leidžia įvertinti ne tik geros baigties tikimybę, bet ir hemoraginių komplikacijų riziką [79]. Skalė pateikiama 3-oje lentelėje. Didesnis suminis balas rodo didesnę hemoraginių komplikacijų tikimybę bei didesnę blogesnės baigties tikimybę. Kadangi šios skalės yra gana naujos, literatūroje nėra duomenų apie jų palyginimą tarpusavyje.

2 lentelė. Insulto baigties prognozavimo DRAGON skalė

Rodiklis	Vertinimas	Balų skaičius
Hiperdensinis VSA signalas arba ūminės išemijos požymiai	Nėra	0
	Vienas iš požymių	1
	Abu	2
Funkcinė būklė iki insulto, mRS	>1	1
	0 – 1	2
Amžius, metai	≥80	2
	65–79	1
	<65	0
Glikemija atvykus, mmol/l	>8	1
	≤8	0
Laikas nuo ligos pradžios iki gydymo pradžios, min.	>90	1
	0 –90	0
Pradinis neurologinis deficitas pagal NIHSS, balai	>15	3
	10–15	2
	5–9	1
	0–4	0

VSA – vidurinė smegenų arterija, mRS – modifikuota Rankino skalė, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė

1.6. Galvos smegenų neurovizualiniai tyrimai ligonių atrankai

Galvos smegenų neurovizualiniai tyrimai yra labai svarbūs atrenkant ligonius intraveninei trombolizei. Šiuo metu labiausiai prieinamas ir reikalaujantis mažiausių laiko sąnaudų neurovizualinis tyrimas yra nekontrastinė galvos smegenų KT. Šis tyrimas labai svarbus diagnozuojant ūminį išeminį insultą. Jis leidžia atskirti išeminį insultą nuo intrasmeeginės kraujosruvos bei kitų būklių, galinčių priminti insultą. Galvos smegenų KT pagrindinis privalumas – maža trukmė ir didelis prieinamumas. Pagrindiniai trūkumai – negalima įvertinti galvos smegenų kraujotakos, kraujagyslių būklės.

Šiems trūkumams sumažinti papildomai gali būti atliekama galvos smegenų KT-angiografija ir galvos smegenų perfuzija. Galvos smegenų KT angiografija leidžia įvertinti intrasmegeginę arterijų būklę bei nustatyti okliuzijos vietą. Metodo trūkumas yra kontrastinės medžiagos naudojimas, taip pat galimi artefaktai nuo kaukolės pamato ir dėl kalcinuotų plokštelių. Galvos smegenų KT perfuzija leidžia kiekybiškai įvertinti galvos smegenų audinio kraujotaką. Galvos smegenų KT perfuzijos derinimas su galvos smegenų KT angiografija leidžia pakankamai tiksliai įvertinti išemijos zonos ir penumbros dydį bei spręsti dėl tikslingumo taikyti trombolizę [80, 81]. Šių tyrimų derinys ypač vertingas tais atvejais, kai insulto diagnozė yra abejotina ir tenka diferencijuoti nuo kitų būklių, galinčių pasireikšti insulto požymiais (traukuliai, migrena, konversiniai sutrikimai).

Galvos smegenų MRT yra informatyvus tyrimas siekiant kuo anksčiau nustatyti galvos smegenų išeminius pakitimus. Taikant specialius režimus (difuziją), ūminius išeminius pakitimus galima diagnozuoti pačioje pradžioje. Ji leidžia nustatyti galvos smegenų dalį, kurioje kraujotaka sumažėja iki 15–20 ml/100g/min. Tyrimai rodo, kad šiose zonose beveik visada išeminiai pakitimai matomi vėliau [82], tačiau kai kurie klinikiniai tyrimai rodo, kad tie pakitimai gali būti grįžtami, Fieshler su bendraautoriais duomenimis, net penktadaliui ligonių. Tai turi praktinę reikšmę tolesnei ligonių atrankai tromboliziniam gydymui [83]. Kiti MRT režimai leidžia įvertinti galvos smegenų kraujotaką, galvos smegenų kraujagyslių būklę (okliuzijos vietą, kolateralinės kraujotakos būklę). Tai svarbu planuojant tolesnį ligonio ištyrimą ir leidžia planuoti ligonio gydymo taktiką. Galvos smegenų MRT pagrindinis trūkumas yra didesnės laiko sąnaudos, lyginat su galvos smegenų KT, taip pat ribotas tyrimo prieinamumas. Šiuo metu nėra vienodos nuomonės, koks tyrimo metodas turi būti pasirenkamas pirmiausia, esant vienodoms galimybėms, tačiau visi autoriai sutinka, kad galvos smegenų MRT nėra būtinas tyrimas prieš pradėdant intraveninę trombolizę.

Natyvinėje galvos smegenų KT galima aptikti padidėjusio intensyvumo signalą vidurinės smegenų arterijos projekcijoje. Jau daugiau kaip prieš 30 metų literatūroje aptinkama duomenų, kad VSA hiperdensinis signalas atspindi

arterijos okluziją, nors tai nėra patognomoninis požymis [84]. Vėlesni tyrimai parodė, kad ligoniai, kuriems natyvinėje galvos smegenų KT aptinkamas VSA hiperdensinis signalas, patiria sunkesnę insultą ir jų prognozė yra blogesnė [85]. Tie patys autoriai nurodo, kad VSA hiperdensinis signalas neturi reikšmės simptominės intrasmegeginės kraujosruvos rizikai. Šiuo metu populiarėjant ūminio insulto endovaskuliniam gydymo metodui, labai svarbu įvertinti hiperdensinio signalo buvimą, nes tai gali lemti ligonio tolesnio ištyrimo taktiką.

3 lentelė. Insulto baigties ir hemoraginių komplikacijų prognozavimo iSCORE skalė

Rodiklis	Vertinimas	Balų skaičius
Amžius, metai	Metų skaičius	
Lytis	Moterys	0
	Vyras	10
Pradinis neurologinis deficitas	Lengvas (CNS ≥ 8)	0
	Vidutinis (CNS 5–7)	40
	Sunkus (CNS 1–4)	65
	Koma (CNS 0)	105
Insulto tipas	Lakūninis	0
	Nelakūninis	30
	Neaiškios etiologijos	35
Rizikos veiksniai	Prieširdžių virpėjimas	10
	Širdies nepakankamumas	10
Gretutinė patologija	Vėžys	10
	Dializė	35
Neįgalumas iki ligos	Savarankiškas	0
	Nesavarankiškas	15
Glikemija atvykus	<7,5 mmol/l	0
	$\geq 7,5$ mmol/l	15

CNS – Kanados neurologinė skalė, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė; CNS ≥ 8 = NIHSS <9, CNS 5–7 = NIHSS 9–13, CNS 1–4 = NIHSS 14–22, CNS 0 = NIHSS >22.

1.7. Trombolizę komplikuojančios intrakranijinės kraujosruvos

Intraveninės trombolizės šalutinių poveikių pasitaiko gana retai. Tačiau dažniausia ir pavojingiausia yra trombolizės sukelta intrasmegeginė

kraujosruva. Nors ir netaikant intraveninės trombolizės gali atsirasti intrasmeginė kraujosruva, bet visuose tyrimuose nurodoma, kad intrasmegininių kraujosruvų dažnis yra didesnis ligonių, gydytų intravenine trombolize. Kita vertus, ne kiekviena intrasmeginė kraujosruva blogina neurologinę būklę. Todėl analizuojant intraveninės trombolizės komplikacijas ir saugumą buvo pasiūlyta visas intrasmeginines kraujosruvas skirstyti į simptomines ir besimptomines. 1994 m. D. Levy pasiūlė simptominės intrasmegininės kraujosruvos koncepciją. Simptominė intrasmeginė kraujosruva buvo apibūdinta kaip „vienalaikis neurologinės būklės pablogėjimas ir galvos smegenų kraujosruvos požymiai KT duomenimis“ [86]. Toks simptominės intrasmegininės kraujosruvos apibrėžimas buvo taikomas NINDS tyrime. Šitame tyrime simptominių intrasmegininių kraujosruvų dažnis buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje (atitinkamai 6,4 % ir 0,6 %, $p < 0,001$). Besimptominių intrasmegininių kraujosruvų dažnis abiejose grupėse buvo vienodas [34]. Tačiau toks simptominės kraujosruvos apibrėžimas kritikuojamas, nes neatspindi priežastinio ryšio tarp atsiradusios kraujosruvos ir neurologinės būklės pablogėjimo. PROACT II tyrime buvo pasiūlytas naujas simptominės intrakranijinės kraujosruvos apibrėžimas – galvos smegenų KT nustatyta bet kurios lokalizacijos intrasmeginė kraujosruva, sukelianti neurologinės būklės pablogėjimą 4 ir daugiau balų pagal NIHSS ir atsiradusi per 36 val. nuo trombolizės [87, 88]. Šiuo metu šis apibrėžimas dažnai vartojamas klinikiniuose tyrimuose, nors kai kurie autoriai [89] jį kritikuoja, nes pablogėjimas gali būti susijęs ir su kitu insultu arba smegenų edema, nesusijusia su kraujosruva. Toks apibrėžimas buvo vartojamas ir ECASS tyrime. Šiame tyrime taip pat buvo pasiūlyta detalesnė intrasmegininių kraujosruvų klasifikacija. Jos skiriamos į dvi dideles grupes: hemoraginis infarktas ir parenchiminė hemoragija. Hemoraginis infarktas apibūdinamas kaip petechinis pakraujavimas (smulkus I tipo arba susiliejęs II tipo) be masės efekto. Parenchiminė kraujosruva apibūdinama kaip kraujosruva su masės efektu (apimanti iki 30 % infarkto zonos su lengvu masės efektu – I tipo, ir apimanti daugiau 30 % infarkto zonos su ryškiu masės efektu – II tipo). ECASS II tyrimo

duomenimis, hemoraginių infarktų dažnis tarp grupių iš esmės nesiskyrė, o parenchiminės kraujosruvos buvo 4 kartus dažnesnės rt-PA grupėje (ypač II tipo parenchiminės kraujosruvos, kurios rt-PA grupėje pasitaikė 10 kartų dažniau) [36]. Europos vaistų agentūrai patvirtinus rt-PA ūminiam išeminiam insultui gydyti, buvo sukurtas tarptautinis ligonių, gydytų IVT registras, plačiai žinomas kaip SITS registras (angl. *Safe Implementation of Treatments in Stroke*). Buvo pasiūlytas naujas simptominės intrasmegeginės kraujosruvos apibrėžimas, pagal kurį simptominė intrasmegeginė kraujosruva apibūdinama kaip II tipo parenchiminė kraujosruva, lydima neurologinės būklės pablogėjimo pagal NIHSS 4 ir daugiau balų. 2008 m. atliktame ECASS 3 tyrime buvo pavartotas naujas simptominės intrasmegeginės kraujosruvos apibrėžimas: II tipo parenchiminė kraujosruva, lydima neurologinės būklės pablogėjimo pagal NIHSS 4 ir daugiau balų ir esanti pagrindinė pablogėjimo priežastis. Šitas apibrėžimas yra tiksliausias, nes nusako priežastinį ryšį tarp neurologinės būklės pablogėjimo ir intrasmegeginės kraujosruvos [4].

Ne visos intrasmegeginės kraujosruvos, atsiradusios po trombolizės, yra su ja susijusios. Tai svarbu žinoti tiriant simptominių kraujosruvų patogenezę ir jų atsiradimo rizikos veiksnius. Kai kuriuose tyrimuose buvo vertinamos visos kraujosruvos, atsiradusios po trombolizės, o kituose – atsiradusios per 36 val. nuo trombolizės. Esami duomenys leidžia vertinti, kad kraujosruvos, atsiradusios praėjus daugiau 24 val. po trombolizės, neturi patikimo ryšio su trombolize, todėl jos neturėtų būti vertinamos kaip trombolizės sukeltos kraujosruvos [90]. Hemoraginiai infarktai nėra retas reiškinys ligoniams, sergantiems išeminiu insultu, ir kai kurių autorių duomenimis jų dažnis gali siekti 30,9 % [91]. Dauguma autorių sutaria, kad hemoraginiai infarktai neturi įtakos ligonio būklei po 3 mėn., arba net yra geresnės baigties veiksnys [92, 93], o jų dažnis susijęs su pradiniu insulto sunkumu, su ankstyvais pakitimais galvos smegenų KT, amžiumi bei aspirino vartojimu iki trombolizės [94, 95, 96]. Hemoraginių infarktų patogenezė aiškinama epifenomenu išeminiame audinyje ir manoma, kad jie gali būti laikomi reperfuzijos žymeniu [97, 98, 99]. Kai kurių tyrimų duomenys rodo, kad jų atsiradimas nėra susijęs su ankstyva fibrinogeno

koagulopatija, kuri charakterizuojama fibrinogeno degradacijos produktų pagausėjimu praėjus 2 val. nuo trombolizės pradžios [100].

Parenchiminės kraujosruvos, ypač simptominės, reikšmingai blogina vėlyvuosius insulto gydymo rezultatus. Tyrimų duomenys rodo, kad parenchiminės kraujosruvos atsiradimas susijęs su rt-PA sukelta ankstyva fibrinogeno degradacijos koagulopatija ir tai gali būti viena iš didesnio jų dažnio priežasčių. Kita priežastis gali būti vėlyva išeminio audinio reperfuzija, tačiau tai mažiau patikima [101].

Simptominė intrasmegeginė kraujosruva yra nepriklausomas blogos baigties prognozinis veiksnys [102]. Trombolizinis gydymas yra nepriklausomas simptominės intrasmegeginės kraujosruvos rizikos veiksnys ir skirtingų tyrimų duomenimis jų dažnis svyruoja nuo 1,3 % iki 6,4 % [4, 34, 36]. R. von Kummer ir W. Hacke nurodo, kad didesnė nei 100 mg rt-PA dozė daugiau nei 10 % ligonių sukelia mirtinas intrasmegeginės kraujosruvas [103], todėl maksimali rt-PA dozė nustatyta 90 mg. Žinoma, kad ne visos parenchiminės kraujosruvos yra simptominės, todėl tyrimuose dažniausia siekiama nustatyti būtent simptominės intrasmegeginės kraujosruvos rizikos veiksnius. Jų žinojimas ir galimybė vertinti riziką leistų geriau atrinkti ligonius intraveninei trombolizei. Cukrinis diabetas iš anamnezės ir padidėjusi gliukozės koncentracija insulto pradžioje yra diskutuotinas simptominės intrasmegeginės kraujosruvos rizikos veiksnys. M. Hill su bendraautoriais ištyrė 1135 ligonius, kuriems buvo atlikta intraveninė trombolizė (daliai ligonių papildomai buvo taikyta intraarterinė trombolizė), nustatė, kad didesnė kaip 5 mmol/l gliukozės koncentracija yra nepriklausomas simptominės intrasmegeginės kraujosruvos veiksnys [104]. Panašūs rezultatus pateikia ir P. Barber su bendraautoriais, bet jų tyrime gliukozės koncentracija, didinanti kraujosruvos riziką, buvo 10 mmol/l [105]. D. Tanne ir kt. nurodo, kad cukrinis diabetas iš anamnezės, bet ne gliukozės koncentracija kraujyje didina simptominės kraujosruvos riziką [106]. M. Lansberg ir kt. yra pateikę 12 tyrimų metaanalizę, kuri parodė, kad cukrinis diabetas iš anamnezės bei padidėjusi gliukozės koncentracija iki trombolizės yra simptominės intrasmegeginės kraujosruvos rizikos veiksnys [107], nors kitas

tyrimas neparodė cukrinio diabeto kaip ligos įtakos simptominių intrasmegeinių kraujosruvų dažniui [108]. Vėlesni tyrimai parodė, kad hiperglikemija ligos pradžioje, ypač viršijanti 10 mmol/l, yra nepriklausomas simptominės kraujosruvos rizikos veiksnys [109].

Kelių naujausių tyrimų duomenimis, vyresnis amžius yra simptominės intrasmegeinės kraujosruvos rizikos veiksnys [110, 111]. Tačiau, lyginat ligonių grupes iki 80 metų ir vyresnių negauta duomenų, kad vyresnių kaip 80 metų ligonių simptominių intrasmegeinių kraujosruvų dažnis būtų didesnis [112, 113, 114]. Šie duomenys leidžia manyti, kad amžius neturėtų būti absoliuti trombolizės kontraindikacija ir reikalingi tolesni tyrimai, leidžiantys įvertinti intraveninės trombolizės saugumą bei efektyvumą tokiems ligoniams.

Šiuo metu nėra aiškių įrodymų, kad lėtinė širdies patologija didina kraujosruvos dažnį. Dažniausia širdies patologija yra prieširdžių virpėjimas. Nors ankstesniuose tyrimuose įrodyta, kad esant prieširdžių virpėjimui insultas būna sunkesnis, tačiau trūksta įrodymų, kad prieširdžių virpėjimas būtų nepriklausomas simptominės intrasmegeinės kraujosruvos rizikos veiksnys [115]. Aktualus praktikinis klausimas – antiagregantų vartojimas iki insulto. Nemaža ligonių dalis iki insulto dėl gretutinės patologijos vartoja antiagregantus, todėl klinikinėje praktikoje labai svarbu įvertinti galimo kraujavimo po trombolizės riziką. Naujausi tyrimai rodo, kad antiagregantų vartojimas iki insulto nedidina simptominių intrasmegeinių kraujosruvų riziką ligoniams, gydomiems intravenine trombolize [116, 117]. Galvos smegenų neurovizualiniai tyrimai būtini prieš trombolizę, siekiant atmesti kitas būkles, galinčias pasireikšti ūminio išeminio insulto klinika. Diskutuotina, kiek tokie tyrimai reikšmingi prognozuojant simptominės intrakranijinės kraujosruvos tikimybę. Anksčiau atlikti tyrimai parodė, kad leukoarozė yra nepriklausomas simptominės intrasmegeinės kraujosruvos rizikos veiksnys ligoniams, kuriems trombolizė buvo atlikta nuo ligos pradžios praėjus mažiau kaip 3 val. ir nuo 3 iki 6 val. [118]. Pateikiami duomenys, kad simptominės intrasmegeinės kraujosruvos rizika yra susijusi su didesne sutrikusios difuzijos zona [119, 120]. Ankstesni tyrimai taip pat parodė, kad mikroangioapatija yra nepriklausomas

intrasmegeninės kraujosruvos po trombolizės rizikos veiksnys [121, 122]. Tačiau vėlesni tyrimai parodė, kad senos mikrokraujosruvos nedidina simptominės intrasmegeninės kraujosruvos rizikos [123]. Taip pat yra duomenų, kad išliekanti arterijos okliuzija po intraveninės trombolizės labai didina simptominės intrasmegeninės kraujosruvos riziką [124].

Pastaraisiais metais pasiūlyti keli prognoziniai modeliai, leidžiantys numatyti simptominės kraujosruvos riziką. Vienas tokių modelių yra 2012 m. pasiūlytas SEDAN (4 lentelė) [125], tačiau vėliau atlikti tyrimai parodė, kad jo tikslumas nėra labai didelis [126]. Didesnis suminis balų skaičių rodo didesnę intrasmegeninės kraujosruvos tikimybę. Kitas modelis, leidžiantis prognozuoti simptominės kraujosruvos riziką, yra THRIVE (5 lentelė). Jis pasiūlytas 2013 m. Autorių nuomone, toks modelis yra tikslesnis [127]. Kaip ir SEDAN modelyje, didesnis balų skaičius rodo blogesnę prognozę. SITS darbo grupė, įvertinusi parenchiminės kraujosruvos rizikos veiksnius, pasiūlė dar vieną prognozinį modelį (6 lentelė) [128].

Lyginant skalių prognozinę vertę gauta duomenų, kad tiksliausiai rizika nustatoma naudojant SEDAN skalę [129].

ECASS ir NINDS tyrimų intrakranijinių kraujosruvų klasifikacija nėra vienoda. Pagal NINDS apibrėžimą, skiriant hemoraginį infarktą ir parenchiminę kraujosruvą, neįvertinama galvos smegenų edema arba masės efektas, o pagal ECASS apibrėžimą būtent masės efektas ir lemia skirtumą tarp hemoraginio infarkto ir parenchiminės kraujosruvos. Tuo gali būti paaiškinami nustatyti skirtinguose tyrimuose skirtingi jų rizikos veiksniai [130].

1.8. Trombolizė ir protokolo ribų pažeidimas

Nors yra nustatytos pakankamai aiškios intraveninės trombolizės kontraindikacijos, tačiau praktikoje kai kuriais atvejais ji atliekama esant vienai ar kitai kontraindikacijai. Literatūroje aprašyti atvejai, kai intraveninė trombolizė buvo atlikta esant vienai ar kitai kontraindikacijai. Taip pat aprašomi atvejai, kai intraveninė trombolizė buvo atlikta esant neplyšusiai intrakranijinei aneurizmai [131], po sunkios galvos smegenų traumos arba nepraėjus 3 mėn. po

buvusio insulto [132]. Aprašomi atvejai, kai intraveninė arba intraarterinė trombolizė buvo atliekama nėščiosioms. Viena moteris mirė angiografijos metu nuo aortos disekcijos, kitos pasveiko. Buvo dvi besimptomės intrasmegeginės ir dvi ekstrakranijinės kraujosruvos.

4 lentelė. Simptominės intrasmegeginės kraujosruvos prognozinis modelis
SEDAN

Rodiklis	Vertinimas	Balų skaičius
Gliukozė, mmol/l	<8	0
	8 – 12	1
	>12	2
Ankstyva išemijos zona KT atvykus	ne	0
	taip	1
Hiperdensinis VSA signalas atvykus	ne	0
	taip	1
Amžius, metai	≤75	0
	>75	1
Neurologinė būklė atvykus pagal NIHSS, balai	<10	0
	≥10	1

KT – kompiuterinė tomografija, VSA – vidurinė smegenų arterija, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė

Trims moterims buvo atliktas medicininis abortas, apie du vaikus nėra duomenų, du vaikai gimė sveiki [133]. Dauguma autorių sutaria, kad kiekvienoje konkrečioje situacijoje sprendimas turi būti priimamas labai individualiai, atsižvelgiant į ligonio būklę, galimą riziką, ligonio ir jo giminių visišką informavimą apie galimas komplikacijas ir jų sutikimą. Kadangi ligonių skaičius yra labai mažas, tai daryti galutinių išvadų nėra galimybės. Ištirti tokias situacijas atliekant randomizuotus klinikinius tyrimus negalima, todėl vienas šios problemos sprendimo būdų yra tarptautinio registro sudarymas, kuriame būtų registruojami tokie ligoniai [134].

5 lentelė. Simptominės intrasmegeginės kraujosruvos prognozinis modelis THRIVE

Rodiklis	Vertinimas	Balų skaičius
Neurologinis deficitas atvykus pagal NIHSS, balai	≤10	0
	11–20	2
	>20	4
Amžius	≤59	0
	60–79	1
	≥80	2
PAH	ne	0
	taip	1
Cukrinis diabetas	ne	0
	taip	1
Prieširdžių virpėjimas	ne	0
	taip	1

PAH – pirminė arterinė hipertenzija, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė

Vis dėlto dažniausias pažeidimas susijęs su ligonių amžiumi. Iki šiol pagal oficialias gamintojo rekomendacijas viršutinė intraveninės trombolizės riba yra vyresnis kaip 80 metų amžius. Literatūroje aprašoma daug klinikinių serijų, kai intraveninė trombolizė buvo atliekama vyresniems kaip 80 metų ligoniams. Pastaraisiais metais paskelbti kelių didelės apimties tyrimų rezultatai, rodantys, kad intraveninė trombolizė vyresnio amžiaus žmonėms nedidina mirštamumo arba komplikacijų dažnio. Trombolizės efektyvumas taip pat išlieka panašus, kaip ir jaunesniems ligoniams [135, 136, 137, 138]. Todėl klinikinėje praktikoje dažniausiai vyresnis ligonio amžius nebelaikomas kaip kontraindikacija atlikti intraveninę trombolizę. Dar vienas diskutuotinas klausimas – trombolizės taikymas mažo neurologinio deficito ligoniams. Nors tai laikoma kontraindikacija, tačiau esami duomenys leidžia teigti, kad tokiems ligoniams kartais lengvas neurologinis deficitas vėliau progresuoja ir sukelia didelį neįgalumą, o intraveninės trombolizės taikymas pagerina būklę ir išlieka saugus [139, 140].

6 lentelė. Simptominės intrasmegeginės kraujosruvos prognozinis modelis

Rodiklis	Vertinimas	Balų skaičius
Neurologinis deficitas atvykus pagal NIHSS, balai	<6	0
	7–12	1
	≥13	2
Gliukozė atvykus, mmol/l	≤10	0
	>10	1
Aspirino ir klopidogrelio vartojimas	ne	0
	Tiks aspirinas	2
	taip	3
Sistolinis AKS, mmHg	≤145	0
	>146	1
Svoris, kg	<95	0
	≥95	1
Laikas nuo simptomų pradžios iki gydymo pradžios, min	<180 min	0
	≥180 min.	1
PAH iš anamnezės	ne	0
	taip	1

NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija

1.9. Intraveninės trombolizės taikymas kasdienėje praktikoje

Pirmiau aprašant trombolizės efektyvumą bei saugumą buvo pateikti dviejų daugiacentrių randomizuotų placebo kontroliuojamų tyrimų duomenys. 1995 m. JAV Maisto ir vaistų komisija patvirtino trombolizę kaip insulto gydymo metodą, bet ji buvo atliekama dažniausiai tik didžiosiose ligoninėse. Ir tik 2002 m. intraveninė trombolizė rekomenduota kaip pirmo pasirinkimo išeminio insulto gydymo metodas. Viena iš tokio ilgo laikotarpio priežasčių ta,

kad buvo abejojama, ar pradėjus taikyti ją rutiniškai nepadaugės komplikacijų, o rezultatai bus panašūs į gautus klinikiniuose tyrimuose. 1998 m. M. Grond ir kt. pateikė ligonių, gydytų intravenine trombolize Kelno ligoninėje, rezultatus. Jie apibendrinę metų patirtį. Per tą laiką į ligoninę pateko 453 ligoniai, iš tikrųjų išeminio insulto. 100 ligonių buvo atlikta intraveninė trombolizė. Ligoniai buvo atrenkami pagal NINDS protokolą. Ketvirtadaliui ligonių intraveninė trombolizė buvo atlikta per 90 min. nuo ligos pradžios. Po 3 mėn. 40 % ligonių funkcinė būklė pagal mRS buvo 0–1 balas, o 53 % ligonių buvo savarankiškai kasdienėje veikloje. Hemoraginės komplikacijos buvo užfiksuotos 11 % ligonių, tačiau simptominei intrasmegeginė kraujosruva nustatyta 5 % ligonių (1 ligonis nuo jos mirė). Mirštamumas per šį laikotarpį buvo 11 % [141].

H. Koennecke pateikė 2-jų metų Berlyno ligoninės patirtį. Per tą laiką intraveninė trombolizė buvo atlikta 75 ligoniams (14,9 % visų ligonių, atvykusių dėl išeminio insulto). Iš jų 13 ligonių buvo viršytas terapinis langas. Ligonių būklė buvo vertinama praėjus 3 mėn., taip pat buvo registruojamos komplikacijos. Po 3 mėn. 40 % ligonių funkcinė baigtis buvo gera (mRS 0–1 balas), 15 % ligonių mirė. Simptominei intrasmegeginė kraujosruva buvo nustatyta 2 ligoniams (2,7 %). Pažymėtina, kad pradėjus taikyti intraveninę trombolizę kasdienėje praktikoje pagerėjo ir darbo organizavimas. Laikas nuo ligonio atvykimo iki jo siuntimo galvos smegenų KT sumažėjo nuo 30 iki 22 min. (27 %), o laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios – nuo 96 iki 73 min. (14 %) [142].

P. Lindsberg 2003 m. pateikė Helsinkio universiteto centrinės ligoninės ligonių išeminiu insulto gydymo intravenine trombolize rezultatus. Iš 75 ligonių po 3 mėn. gera funkcinė būklė buvo nustatyta 37 % ligonių. Mirštamumas buvo tik 5 %. Simptominei intrasmegeginė kraujosruva buvo aptikta 6 ligoniams (8 %). Nors šiuo atveju simptominės kraujosruvos dažnis buvo didesnis, nei gautas klinikiniuose tyrimuose, tačiau galutiniai rezultatai panašūs, o mirštamumas tris kartus mažesnis [143].

T. Pfefferkorn ir kt. pateikė Miuncheno ligoninės 1998–2003 m. duomenis apie ligonius, gydytus nuo išeminio insulto. Per tą laiką intraveninė

trombolizė buvo atlikta 112 ligonių. Pastebėta, kad nuo 1998 iki 2001 m. procentas ligonių, kuriems buvo taikoma intraveninė trombolizė, buvo stabilus (12,6–16,9 %). 2002 m. ji buvo taikoma 29,6 % ligonių, o 2003 m. – 42,1 % ligonių, atvykusių dėl išeminio insulto. Iš visų ligonių mirė tik 5 ligoniai ir tik dviem buvo simptominė intrasmegeginė kraujosruva. Autorių nuomone, didėjantis ligonių, kuriems atliekama intraveninė trombolizė, skaičius neblogina rezultatų ir išlieka saugus gydymo metodas [144].

J. Braj ir kt. pateikė duomenis apie 72 ligonius, kuriems buvo atlikta intraveninė trombolizė vienoje Melburno ligoninėje, kuri anksčiau nėra dalyvavusi klinikiniuose tyrimuose. Intraveninė trombolizė atlikta 11 % ligonių, atvykusių dėl išeminio insulto nuo 2003 iki 2005 m. Autoriai nurodo, kad po 3 mėn. 37 % ligonių funkcinė būklė pagal mRS buvo vertinama 0–1 balu. Tik 1 % ligonių buvo rasta simptominė intrasmegeginė kraujosruva, o mirštamumas per 3 mėn. buvo 10 %. Nurodoma, kad penktadaliui ligonių buvo pažeistas protokolas (5 ligoniams buvo pažeistas terapinis langas ir 5 ligoniams per 24 val. po trombolizės buvo skirti antiagregantai arba antikoagulantai). Taip pat nurodoma, kad ligoniams, kuriems buvo pažeistas protokolas, komplikacijų nebuvo [145].

J. Sobesky ir kt. 2007 m. pateikė duomenis apie 450 ligonių, kuriems buvo taikytas trombolizinis gydymas. Tai yra vienas didžiausių viename centre gydytų ligonių skaičius. Simptominė intrasmegeginė kraujosruva buvo nustatyta 4 % ligonių. 3 mėn. mirštamumas buvo 11 %, o po 3 mėn. gera funkcinė būklė buvo nustatyta 36 % ligonių. Po 3 mėn. 53 % ligonių buvo savarankiški kasdienėje veikloje [146].

2007 m. buvo pateikti SITS-MOST (angl. *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring study*) rezultatai. Šitas tyrimas ypatingas tuo, kad jame dalyvavo dauguma Europos centrų, kur atliekama intraveninė trombolizė. Tyrimas yra atviras ir prospektyvus. Surinkti duomenys iš 14 Europos šalių 285 centrų. Iš viso įtraukta 6483 ligoniai. Pusė centrų nedalyvavo klinikiniuose tyrimuose ir juose iki SITS-MOST pradžios buvo atlikta mažiau nei 5 trombolizės – tie centrai vadinami nepatyrusiais. Rezultatai parodė, kad

3 mėn. mirštamumas patirties turinčiuose centruose buvo 10,6 %, o centruose be patirties – 13,3 %. Simptominė intrasmeginė kraujosruva nustatyta atitinkamai 1,6 % ir 1,7 % ligonių. Po 3 mėn. gera funkcinė būklė nustatyta 38,3 % ligonių patyrusių centruose ir 40,7 % nepatyrusių centruose, o savarankiškų kasdienėje veikloje buvo atitinkamai 54,4 % ir 56,0 % ligonių [147]. Remiantis gautais rezultatais galima teigti, kad intraveninė trombolizė gali būti saugiai ir efektyviai taikoma kasdienėje praktikoje gydant ligonius, sergančius ūminiu išeminiu insultu.

1.10. Trombolizės problemos ir perspektyvos

Nors jau nuo 2002 m. intraveninė trombolizė yra rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas, ji taikoma tik 2–10 % ligonių, ištiktų išeminio insulto [148]. Viena pagrindinių priežasčių yra mažas terapinis langas, kada ji gali būti taikoma. Todėl siekiant, kad ji būtų taikoma didesnei daliai ligonių, reikia trumpinti ligonių atvykimo į specializuotą stacionarą laiką bei laiką nuo atvykimo iki gydymo pradžios [149]. Dažniausia priežastis, dėl kurios ligoniai atvyksta pavėluotai, yra jų pačių arba jų giminių insulto požymių neatpažinimas. Nurodoma, kad tik maža žmonių dalis žino insulto požymius, tai patvirtina ir Lietuvoje atliktas tyrimas [150, 151]. Antra pagal dažnį priežastis – negalėjimas gauti medicinos pagalbos [152]. Dar viena svarbi priežastis yra ta, kad atsiradus pirmiems insulto požymiams dalis ligonių kreipiasi į savo šeimos gydytojus. Nurodoma, kad greičiau į ligoninę patenka ligoniai, kurie susirgo viešoje vietoje arba buvo netekę sąmonės [153]. Įvairių autorių duomenimis, į ligoninę per 3 val. nuo ligos pradžios patenka 15–37 % ligonių, patyrusių ūminį išeminį insultą. Pažymėtina, kad ligoniai, kurie kreipėsi iš karto į GMP tarnybą, vidutiniškai buvo pristatyti per 2 val. 3 min., o kurie kreipėsi į šeimos gydytojus – per 7 val. 12 min. Patekimo laikas nepriklausė nuo amžiaus, lyties, ligoninės tipo [154, 155]. Visi autoriai nurodo, kad edukacinis darbas su visuomene ir bendrosios praktikos gydytojais yra svarbus, kad ligonis laiku patektų į stacionarą. Tai yra svarbu dviem aspektais. Pirma, trombolizės efektyvumas priklauso nuo gydymo pradžios, todėl galima tikėtis geresnių rezultatų. Antra,

anksčiau atvykus į stacionarą, lieka laiko neaiškiais atvejais atlikti papildomus tyrimus, kurie gali padėti įvertinti trombolizės tikslingumą bei saugumą. Vienas sprendimo būdas – vadinamųjų insulto kodų sudarymas. Jie leidžia GMP darbuotojams optimaliai atrinkti ligonius kaip galimus kandidatus trombolizei ir pristatyti juos į specializuotas ligonines negaištant papildomo laiko [156, 157]. Kitas labai svarbus dalykas – darbas su ligoniu jam patekus į priėmimo skyrių. Pagal NINDS rekomendacijas nuo ligonio patekimo į ligoninę iki galvos smegenų KT atlikimo turi pareiti ne daugiau kaip 25 min. Geriausia, kai ligoninės personalas jau būna pasirengęs ligoniui dar neatvykus. Rekomenduojama, kad būtų specialiai išmokytas personalas, atsakingas už tokio ligonio priežiūrą ir skubų ištyrimą. Ligoniams – potencialiems kandidatams trombolizei – turi būti atliekami tik būtiniausi tyrimai ir jiems turi būti suteikta „žalia šviesa“. Optimizavus darbą priėmimo skyriuje ir dirbant pagal išankstinį parengtą ligonio apžiūros bei tyrimo protokolą, pavyksta labai sumažinti laiką nuo atvykimo į priėmimo skyrių iki trombolizės [158, 159]. Apibendrinant teigtina, kad trombolizės prieinamumas priklauso nuo visų tarnybų, pradedant GMP ir baigiant stacionaro, gerai suderinto komandinio darbo.

Trumpas terapinis langas yra kita priežastis, ribojanti platesnį trombolizės taikymą klinikinėje praktikoje. Paskelbti IST 3 tyrimo rezultatai rodo, kad intraveninė trombolizė gali būti taikoma ir praėjus 6 val. nuo simptomų pradžios, tačiau tai reikalauja papildomų tyrimų [160]. Šiuo metu vyksta tyrimai su desmoteplaze, kuriais siekiama įrodyti intraveninės trombolizės efektyvumą ir saugumą, ją taikant nuo 3 iki 9 val. nuo ligos pradžios [161]. Dar viena dažnai pasitaikanti klinikiniam darbe problema – vadinamieji rytiniai insultai. Kadangi ligonis atsibunda jau su insulto požymiais, susirgimo laikas lieka neaiškus ir jam trombolizė netaikoma. Yra duomenų, kad ligonis atsibunda būtent dėl tuo metu įvykusio insulto, tokiu būdu simptomų atsiradimo pradžia ir yra ligonio prabudimo laikas [162, 163]. Tačiau šie teiginiai dar turi būti patvirtinti kitais tyrimais ir kol kas tokiems ligoniams intraveninė trombolizė negali būti rekomenduojama kaip rutininis gydymo metodas.

1.11. Intraarterinė trombolizė, mechaninė trombektomija ir kombinuota reperfuzija (arba rekanalizacija)

Nors intraveninė trombolizė yra efektyvus išeminio insulto gydymo metodas, tačiau, kaip jau buvo parodyta, lieka nemažas procentas ligonių, kuriems arterijos rekanalizacija nepavyksta. Todėl yra siūloma kitų trombolizės rūšių, siekiant padidinti rekanalizacijos dažnį ir kartu pagerinti gydymo rezultatus. Intraarterinės trombolizės esmė yra atlikus angiografiją ir nustatčius arterijos okliuzijos vietą lokaliai prie trombo suleisti trombolitiko. Iki šiol yra atliktas tik vienas atsitiktinės atrankos daugiacentris tyrimas, lyginantis prourokinazės su heparinu ir tik heparino efektyvumą gydant išeminio insulto išiktus ligonius. Į tyrimą buvo įtraukti 180 ligonių, susirgusių per 6 val. iki atvykimo į ligoninę, ir jiems angiografijos metodu buvo nustatyta vidurinės smegenų arterijos M1 arba M2 segmento okliuzija. Gauti rezultatai rodo, kad po 3 mėn. savarankiškai kasdienėje veikloje buvo 40 % ligonių, kuriems buvo atlikta selektyvi trombolizė, ir 25 % kontrolinės grupės ligonių ($p = 0,04$). Mirštamumas šitose grupėse buvo atitinkamai 25 % ir 27 %. Simptominių intrasmegeinių kraujosruvų dažnis gydomojoje grupėje buvo 10 %, o kontrolinėje grupėje – 2 % ($p = 0,06$). Tyrimas rodo, kad intraarterinė trombolizė leidžia gauti teigiamus rezultatus, pratęsiant terapinį langą iki 6 val. [164]. J. Suarez ir kt. pateikė 45 ligonių, kuriems buvo taikyta intraarterinė trombolizė, gydymo rezultatus. Po 3 mėn. 56 % ligonių buvo nustatyta gera funkcinė būklė ($mRS \leq 1$), o bendras mirštamumas buvo 24 % [165]. Yra atliktas tik vienas tyrimas, kuriame lyginamos intraarterinė ir intraveninė trombolizės. Tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko, įtraukus 27 ligonius (14 ligonių atlikta intraarterinė trombolizė ir 13 – intraveninė) dėl didelio mirštamumo abiejose grupėse (26 %). Didžiausias studijos trūkumas buvo tas, kad ir intraarterinei, ir intraveninei trombolizei buvo taikoma urokinazė (maksimali dozė 900 000 IU), o terapinis langas abiejose grupėse buvo 6 val. nuo ligos pradžios [166]. Pateikiami kelių atvirų žvalgomųjų tyrimų rezultatai, naudojant rt-PA intraarterinei trombolizei [167, 168, 169], tačiau šiuo metu rt-PA nėra sertifikuotas tokiam naudojimui. Nors atrodo, kad intraarterinė trombolizė gali

būti saugi ir efektyvi ligoniams iki 6 val. nuo ligos pradžios [170], tačiau praktikoje ji retai taikoma, nes yra labai brangi ir reikalauja visą parą budinčios intervencinės radiologinės tarnybos. Šiuo metu intraarterinė trombolizė rekomenduojama kaip galimas išeminio insulto dėl vidurinės smegenų arterijos okliuzijos gydymas, kai nuo ligos pradžios praėjo ne daugiau kaip 6 val., o intraveninė trombolizė jiems negalima. Taip pat yra siūloma taikyti kombinuotą trombolizę – atliekama intraveninė trombolizė ir nesant pagerėjimo per 30 min. ligoniui atliekama angiografija, o nustačius vidurinės smegenų arterijos okliuziją atliekama intraarterinė trombolizė. Rezultatai rodo tokio gydymo metodo efektyvumą, tačiau reikalingi papildomi tyrimai jo efektyvumui bei saugumui nustatyti [171].

Šiuo metu vis plačiau taikoma mechaninė trombektomija, kurios tikslas naudojant specialias priemones mechaniniu būdu pašalinti trombą ir atkurti kraujotaką. Pirmieji tyrimai, rodantys jos efektyvumą, paskelbti 2005 m. Tuo metu tam buvo naudojama MERCI sistema. Iš 151 ligonio, patyrusio išeminį insultą nuo 0 iki 8 val. nuo ligos pradžios rekanalizacija buvo nustatyta ligonių, gera baigtis po 3 mėn. (mRS 0–2) buvo nustatyta 27,7 % ligonių. Simptominė intrasmegeginė kraujosruva įvyko 7,8 % ligonių, 13,1 % ligonių įvyko komplikacijų, susijusių su pačia procedūra (7,1 % visų ligonių ji buvo vertinta kaip kliniškai reikšminga), o 3 mėn. mirštamumas buvo 43,3 % [172]. Vėliau buvo sukurtos kitos sistemos, leidžiančios ištraukti trombą mechaniniu būdu. Tyrimai rodo, kad taikant mechaninę trombolizę stambųjų arterijų rekanalizacijos dažnis siekia 60–90 %, o atliekant intraveninę trombolizę rekanalizacijos tikimybė nesiekia 30 % [42, 173, 174, 175]. 2013 m. buvo paskelbti trijų tyrimų, kuriuose buvo lyginamas intraveninės ir mechaninės trombolizės efektyvumas arba kombinuotos ir intraveninės trombolizės efektyvumas, rezultatai. Nors šitie tyrimai neįrodė mechaninės trombektomijos (arba sudėtinio gydymo) pranašumo prieš intraveninę trombolizę, tačiau jie yra kritikuojami dėl savo dizaino, trukmės ir dažno nukrypimo nuo protokolo [176, 177, 178]. Šiuo metu vis plačiau taikoma kombinuota trombolizė, kai ligoniui

pradedama intraveninė trombolizė ir nesant efekto vėliau taikomas endovaskulinis gydymas.

1.12. Trombolizė Lietuvoje

Lietuvoje intraveninė trombolizė atliekama nuo 2002 m. vasario mėn. Šiuo metu ji patvirtinta kaip ūminio išeminio insulto pirmo pasirinkimo gydymo metodas [179]. Iki 2005 m. rugsėjo mėn. buvo atliktos tik 25 intraveninės trombolizės ir tik Vilniuje [180]. Nuo 2005 m. pabaigos trombolizė atliekama Klaipėdoje, vėliau pradėta Kaune ir Panevėžyje. Šiuo metu intraveninė trombolizė atliekama Vilniuje, Kaune, Klaipėdoje, Panevėžyje, Šiauliuose, Alytuje. Pavieniams ligoniams ji atlikta ir kituose miestuose. Per metus Lietuvoje atliekama iki 200 intraveninių trombolizių. Nėra tikslių duomenų, kokia dalis ligonių, patyrusių ūminį išeminį insultą, gydoma intraveninės trombolizės metodu, tačiau akivaizdu, kad tik mažoji ligonių dalis. 2013 m. publikuoto tyrimo duomenimis, Vilniaus mieste ir rajone IVT taikoma tik 2,3 % ligonių, patyrusių ūminį išeminį insultą. Apie 60 % ligonių, patyrusių išeminį insultą, atvyksta į gydymo įstaigą, parėjus 4,5 val. ir daugiau. Apie 23 % ligonių, atvykusių laiku, IVT neatliekama dėl sunkios gretutinės ir (ar) sunkios pradinės neurologinės būklės [181]. Nuo 2012 m. Vilniuje pradėta taikyti mechaninė trombektomija, tačiau iki šiol yra atliktos tik kelios tokios procedūros, todėl jų efektyvumo bei saugumo vertinimas labai ribotas [182].

Svarbus yra edukacinis aspektas. Visuomenės žinojimas apie ūminį galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, jo pagrindinius požymius, nes tai padeda greičiau susiorientuoti jam įvykus ir imtis veiksmų, kad ligonis būtų greičiau nugabentas į gydymo įstaigą. Adekvati pirmoji pagalba jau ikistacionariu etapu leidžia tikėtis geresnių gydymo rezultatų. Todėl reikia mokyti ir visuomenę, ir GMP darbuotojus, ir šeimos gydytojus. Supratimas, kad insultas yra neatidėliotina situacija ir gydymas turi būti pradedamas kuo skubiau, yra

labai svarbus siekiant gerinti gydymo rezultatus bei taikyti trombolizę didesnei daliai ligonių.

2. Tiriamieji ir tyrimo metodika

2.1. Tiriamieji ir jų atranka

Tyrimas atliktas Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės (RVUL) Reanimacijos ir intensyviosios terapijos ir Neurologijos skyriuose bei Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VULSK) Reanimacijos ir intensyviosios terapijos ir Neurologijos skyriuose. Tyrimo trukmė – nuo 2010 m. spalio mėn. iki 2013 m. liepos mėn. Išeminio insulto gydymas trombolize Vilniaus miesto ir rajono gyventojams taikomas tik šiose dviejose ligoninėse.

Tyrimui atlikti gauti Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimai (Nr. 158200-06-346-87, Nr. L-14-03/1, Nr. L-14-03/4).

Tyrimo dalyvauti pakviesti RVUL ir VULSK gydyti ligoniai, kuriems dėl ūminio išeminio insulto buvo atlikta IVT. Į tyrimą buvo įtraukti ligoniai, kurie atitiko šiuos kriterijus:

1. Kliniškai diagnozuotas ūminis išeminis insultas;
2. Išeminiam insultui gydyti atlikta IVT, laikantis Lietuvos insulto asociacijos (LIA) ir Europos insulto organizacijos rekomendacijų [179, 183];
3. Ligoniai informuoti apie tyrimo eigą, sutiko dalyvauti tyrime ir pasirašė asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formą.

Kontrolinė grupė nebuvo sudaryta dėl etinių priežasčių, nes šis gydymo metodas taikomas kaip standartinis ir jo neatlikimas ūminiu insultu sergantiems ir IVT tinkamiems ligoniams, neturintiems kontraindikacijų, negali būti pateisinamas.

2.2. Tyrimo eiga ir stebėseną

Į tyrimą įtrauktų ir dalyvauti sutikusių ligonių anamnezės duomenys surinkti naudojant tyrimui skirtą anketą. Buvo vertinamas susirgimo laikas, atvykimo į ligoninę laikas, laikas nuo susirgimo iki atvykimo į ligoninę ir nuo atvykimo į ligoninę iki IVT pradžios. Neurologinė būklė buvo vertinama ligoniui atvykus į stacionarą prieš pradedant IVT. Ji buvo vertinama autoriaus arba tuo metu dirbančio neurologo, turinčio pakankamą patirtį gydant ligonius, patyrusius ūminį insultą. Būklei įvertinti buvo naudojama Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė (*National Institute of Health Stroke Scale* –

NIHSS). Skalė yra išversta į lietuvių kalbą ir pateikta LIA rekomendacijose [179]. Pakartotinai neurologinė būklė buvo vertinama po 2 val. ir 24 val. nuo trombolizės pradžios, o taip pat po 7 parų. Po 2 val. neurologinė būklė buvo vertinama autoriaus arba tuo metu dirbusio neurologo. Po 24 val. ir po 7 parų ligonių, gydytų RVUL, neurologinė būklė buvo vertinama autoriaus, o ligonių, gydytų VULSK, – tyrime dalyvaujančių tyrėjų. Visi tyrėjai buvo išlaikę Amerikos širdies asociacijos neurologinės būklės pagal NIHSS vertinimo testą bei gavo atitinkamą sertifikatą. Funkcinei būklei vertinti naudota modifikuota Rankino skalė (mRS). Funkcinė būklė vertinta retrospektyviai iki insulto pradžios ir prospektyviai 3 mėn. nuo ligos pradžios.

Ligoniui atvykus buvo registruojami amžius, lytis, kraujagyslinių ligų rizikos veiksniai, vartojami medikamentai, AKS, neurologinė būklė pagal NIHSS, ligonio funkcinė būklė iki insulto. Jei ligonio funkcinė būklė pagal mRS buvo >0, buvo registruojama priežastis. Praėjus 2 val. po trombolizės buvo vertinama neurologinė būklė, insulto gydymui skirti medikamentai. Po 24 val. buvo vertinta AKS, neurologinė būklė, insulto gydymui skirti medikamentai. Visiems ligoniams praėjus 24 val. nuo ligos pradžios buvo pakartotinai atlikta galvos smegenų KT. Taip pat buvo vertinama bendra klinikinė baigtis. Po 7 parų pakartotinai vertintas AKS, neurologinė būklė, vartojami medikamentai ir bendra klinikinė baigtis.

Insulto vėlyvosioms baigtims vertinti po 3 mėn. buvo registruojama ligonio funkcinė būklė. Tam buvo naudojama mRS. Funkcinė būklė buvo vertinama apžiūrint ligonį arba telefoninės apklausos būdu (buvo apklausiamas pats ligonis arba jo artimieji). Buvo užduodami standartiniai klausimai, siekiant maksimaliai objektyvuoti ligonio būklę, taip pat klausiama apie per tą laikotarpį patirtus kraujagyslinius įvykius. Ligoniui mirus jo giminių buvo klausiama apie mirties laiką, priežastį, taip pat apie naujus kraujagyslinius įvykius, patirtus per tą laikotarpį. Naujas kraujagyslinis įvykis buvo apibūdinamas kaip naujas insultas (smegenų infarktas, intrasmegeginė kraujosruva) arba miokardo infarktas.

2.3. Tyrimo metodai

2.3.1. Neurologinės būklės vertinimas

Siekdami įvertinti ligonių neurologinę būklę, negalia bei insulto baigtis, pasirinkome dažniausiai taikomas standartizuotas, patikimas, jautrias ir specifiskas priemones ir atsižvelgėme į tai, kad vertinimas būtų nesudėtingas bei greitai atliekamas. Neurologinė būklė buvo vertinama ligoniui atvykus į gydymo įstaigą, praėjus 2 ir 24 val. ir 7 paroms nuo gydymo pradžios. Pirmus du vertinimus atliko darbo autorius arba tuo metu ligonį apžiūrėjęs gydytojas, o kitus du vertinimus – darbo autorius arba kitas tyrėjas. NIHSS testu vertinome ligonių sąmonę, orientaciją, nurodymų vykdymą, žvilgsnį, akiplotį, motorinę funkciją, ataksiją, jutimus, kalbą, artikuliaciją, pažeistos kūno pusės neigimo sindromą (angl. *formal neglect*). Priklausomai nuo NIHSS balų neurologinė būklė buvo skirstoma į lengvą (0–4 balai), vidutinę (5–14 balų), sunkią (15–20 balų) ir labai sunkią (>20 balų).

IVT efektyvumui ankstyvuoju etapu įvertinti buvo vartojama ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo (ŽANP) sąvoka. ŽANP apibūdinamas kaip neurologinės būklės pagerėjimas 4 balais ir daugiau pagal NIHSS po 2 val. arba visiškas neurologinio deficito regresavimas (NIHSS 0–1 balas) po 2 val. nuo IVT pradžios.

Ligonio funkcinėi būklei, t. y. savarankiškumui kasdienėje ir profesinėje veikloje, vertinti buvo naudojama mRS skalė. Ji patogi, nes yra paprasta bei leidžia įvertinti ligonio funkcinę būklę retrospektyviai arba neakivaizdiniu būdu, užduodant standartinius klausimus (7 lentelė).

Baigčių vertinimui pasirinkome dvi kategorijas: gera (mRS 0–1 balas) ir bloga (mRS 2–6 balai).

IVT saugumui vertinti pasirinkome kelis rodiklius:

1. Mirštamumas per 3 mėn.
2. Mirštamumas per 3 mėn. nuo pirmo išeminio insulto.
3. Mirštamumas nuo IVT komplikacijų.
4. Sunkių ekstrakranijinių kraujavimų dažnis.
5. Simptominių intrasmegeinių kraujosruvų dažnis.

7 lentelė. Modifikuota Rankino skalė ir jos pritaikymas

Balas	Reikšmė	Klausimas, apibūdinantis būklę
0	Nėra simptomų	
1	Minimalūs simptomai, nepaisant simptomų gali atlikti visas ankstesnes darbo ir gyvenimo funkcijas	Ar ligonis turi skaitymo arba rašymo sunkumų? Ar jam sunku skaityti, rasti tinkamą žodį. Ar sutrikusi pusiausvyra, regėjimas, ar yra veido arba galūnių aptirpimas, ar sutrikę judesiai? Ar sunku ryti, ar turi kitų simptomų, susijusių su insultu?
2	Lengva negalia, negali dirbti ankstesnio darbo, bet gali apsitarnauti be pagalbos	Ar po insulto pasikeitė ligonio gebėjimas dalyvauti ankstesnėje darbinėje veikloje? Ar yra pasikeitimų jam vykdant ankstesnę socialinę veiklą? Ar ligonis jaučiasi izoliuotas, ar turi santykių keblumų?
3	Vidutinio sunkumo pagalba, reikalinga dalinė pagalba, bet gali eiti be pagalbos	Ar ligoniui reikalinga pagalba ruošiant paprastą maistą, apsilankant parduotuvėje arba judant vietoje?
4	Vidutiniškai sunki negalia, negali apsitarnauti ir eiti be pagalbos	Ar ligoniui būtina pagalba valgant, naudojantis tualetu, vaikstant?
5	Sunki negalia, prikaustytas prie lovos, sutrikusi dubens organų funkcija, reikalinga nuolatinė priežiūra ir slauga	Ar ligoniui reikalinga nuolatinė slauga?
6	Mirtis	Ar ligonis mirė?

IVT komplikacijos apibūdinamos kaip bet koks naujas nepageidaujamas reiškinys, atsiradęs po IVT. Sunkus ekstrakranijinis kraujavimas apibūdinamas kaip bet koks ekstrakranijinis kraujavimas, atsiradęs po IVT ir sukėlęs mirtį arba bent vieną iš toliau išvardytų veikslių: stacionarinio gydymo pailginimą arba kraujo arba jo komponentų transfuziją.

Simptominė intrasmeginė kraujosruva apibūdinama kaip II tipo parenchiminė intrasmeginė kraujosruva, lydima neurologinės būklės pablogėjimo 4 ir daugiau balų pagal NIHSS. II tipo parenchiminė kraujosruva apibūdinama kaip kraujosruva, viršijanti 30 % išemijos zonos su ryškiu masės efektu. Šis apibrėžimas atitinka vartojamą SITS-MOST tyrimą. Jis buvo parinktas dėl to, kad šiuo metu dažniausiai vartojamas ir kituose tyrimuose.

2.3.2. Insulto rizikos veiksniai ir insultų klasifikacija

Remiantis ligonių anamneze ir laboratoriniais tyrimais įvertinti kardiovaskuliniai rizikos veiksniai ir vartojami vaistai. Visiems ligoniams pagal standartines metodikas atliktas bendras kraujo tyrimas, biocheminis kraujo tyrimas glikemijai įvertinti.

Pirminė arterinė hipertenzija (PAH) buvo diagnozuojama, jei ligoniui anksčiau buvo diagnozuota arterinė hipertenzija, arba jei praėjus 72 val. nuo ligos pradžios sistolinis kraujospūdis buvo >140 mmHg ir (ar) diastolinis >90 mmHg. Cukrinis diabetas (CD) konstatuojamas, jei ligoniui anksčiau buvo diagnozuotas CD, arba jei praėjus 72 val. rytinė glikemija buvo $>6,6$ mmol/l. PV buvo diagnozuojamas, jei anamnezė rodė bent du PV epizodus arba nustatytas lėtinis PV, arba užrašant EKG ligoniui atvykus buvo registruojamas PV. Lėtinis širdies nepakankamumas diagnozuotas iki insultui įvykus arba buvo nustatomas remiantis objektyvaus tyrimo duomenimis ligoniui atvykus į priėmimo skyrių. Buvęs išeminis insultas patvirtintas remiantis anamnezės duomenimis ir (ar) nustatčius būdingus neurovizualinių tyrimų pakitimus. PSIP buvo nustatomas remiantis anamnezės duomenimis.

Insultai pagal etiologinį veiksnių buvo suskirstyti į kelias grupes:

1. Išeminis insultas dėl stambiųjų kraujagyslių aterosklerozės.

2. Išeminis insultas dėl smulkių kraujagyslių ligos.
3. Išeminis insultas dėl širdies ligos.
4. Išeminis insultas dėl kitų priežasčių.

Insulto tipui nustatyti buvo naudojami ASCO klasifikacijos kriterijai.

2.3.3. Instrumentiniai tyrimai

2.3.3.1. Galvos smegenų kompiuterinė tomografija

Visiems atvykusiems ligoniams buvo atlikta nekontrastinė galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT), kurios vaizduose vertinta ūmi išemijos zona, vidurinės smegenų arterijos kamieno hiperdensinis signalas, galvos smegenų edemos požymiai. Galvos smegenų KT buvo kartojama praėjus 24 ± 6 val. nuo IVT pradžios. Pablogėjus neurologini būklei galvos smegenų KT buvo kartojama nedelsiant. Pakartotinėje KT vertinti tie patys požymiai, kaip ir pirmoje, taip pat hemoraginės transformacijos buvimas. Darbe naudota ECASS2 ir kituose tyrimuose taikoma hemoraginių transformacijų klasifikacija (8 lentelė).

Kadangi daliai ligonių neurologinė būklė blogėjo dėl didėjančios smegenų edemos, sukeltos galvos smegenų infarkto, atskirai vertinta galvos smegenų edema ir jos dydis. Galvos smegenų edemos laipsniui KT vaizduose vertinti naudota COED klasifikacija (9 lentelė).

Ūminės galvos smegenų išemijos neurovizualiniais žymenimis buvo laikomas bet kuris iš šių požymių: 1) išnykusi riba tarp baltosios ir pilkosios medžiagos; 2) lokalus smegenų tankio sumažėjimas; 3) išsilyginusios vagos. Pablogėjus neurologini būklei galvos smegenų KT buvo atliekama nedelsiant, siekiant nustatyti ar atmesti intrakranijinę kraujosruvą bei galvos smegenų edemą; KT vertinimas buvo atliekamas pagal pirmiau aprašytą metodiką.

8 lentelė. Hemoraginių transformacijų klasifikacija

Hemoraginės transformacijos tipas	Apibrėžimas
Hemoraginis infarktas, I tipas	Smulkios petechijos infarkto zonos pakraštyje
Hemoraginis infarktas, II tipas	Susiliejančios petechijos infarkto zonoje be masės efekto
Parenchiminė kraujosruva, I tipas	Kraujosruva, neviršijanti 30 % infarkto zonos, su lengvu masės efektu
Parenchiminė kraujosruva, II tipas	Kraujosruva, viršianti 30 % infarkto zonos, su ryškiu masės efektu
Atoki kraujosruva, I tipas	Mažo arba vidutinio dydžio kraujosruva ne infarkto zonoje; gali būti lengvas masės efektas
Atoki kraujosruva, II tipas	Didelė kraujosruva ne infarkto zonoje; gali būti ryškus masės efektas

2.4. Statistinės analizės metodai

Tyrimo statistinė analizė atlikta naudojantis statistiniu programų paketu SPSS 17.0 (*version for Windows*). Normaliojo pasiskirstymo taisyklės atitinkančių kiekybinių kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant kiekybinių kintamųjų vidurkį (m) ir standartinį nuokrypį (SN), kitų atveju pateikiama mediana (M) ir 25 ir 75 procentiliai (IQR). Kokybinių (diskrečių) kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant absoliutų vertinimą (N) ir procentinę dalį nuo analizuojamos imties (%). Dviejų nepriklausomų grupių normaliojo pasiskirstymo taisyklės atitinkančių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti, buvo taikomas Stjudento t testas, o priklausomoms imtims – Stjudento

porinis kriterijus. Kitiems kiekybinių kintamųjų rodikliams palyginti buvo naudojamas neparametrinis Mano ir Vitnio (*Mann–Whitney*) testas.

Kokybiniais kintamiesiems tarpusavyje palyginti buvo taikomas chi kvadrato nepriklausomumo (χ^2) kriterijus, o esant mažai imčiai, taikytas ir Fišerio tikslusis testas. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$.

Tiriant nepriklausomų kintamųjų įtaką prognozuojant vėlyvuosius rezultatus po IVT, sudaryti logistinės regresijos modeliai (*Forwald LR*). Taikyta laipsniška (angl. *stepwise*) nepriklausomų kintamųjų atranka. Kintamasis į modelį įtrauktas, jei $p < 0,05$, šalintas iš modelio, jei po $p > 0,1$. Jei kurie nors nepriklausomi kintamieji tarpusavyje stipriai koreliavo, tai naudotas tik vienas jų. Kintamųjų kritinėms reikšmėms nustatyti buvo naudojamas Judeno indeksas, prognozių modelių patikimumui įvertinti – ROC kreivių testas. Testas buvo laikomas teigiamu, jei $p < 0,05$.

9 lentelė. Galvos smegenų edemos laipsnis

Galvos smegenų edemos laipsnis	Apibrėžimas
COED 1:	Lokali galvos smegenų edema, apimanti iki trečdaliao pusrutulio
COED 2:	Lokali galvos smegenų edema, apimanti daugiau kaip trečdalį pusrutulio
COED 3:	Galvos smegenų edema, sukianti vidurio linijos struktūrų poslinkį

3. Rezultatai

Rezultatai darbe analizuojami tokia seka:

1. Aprašomos tiriamosios imties charakteristikos.
2. Aprašomi tiriamosios imties gydymo rezultatai.
3. Palyginami skirtingos baigties ligonių demografiniai, klinikiniai, radiologinių tyrimų ir būklės kitimo rodikliai.
4. Palyginami skirtingo amžiaus grupių ligonių demografiniai, klinikiniai, radiologinių tyrimų ir gydymo rezultatai.
5. Nustatomi su klinikinėmis baigtimis susiję veiksniai.
6. Patikrinamas įvairių prognozinių modelių tikslumas tirtajai imčiai.

3.1. Tyrimo dalyvių charakteristikos

3.1.1. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai

Į tyrimą buvo įtraukti 206 ligoniai, 2010–2013 m. Vilniaus universitetinėje ligoninėje (buv. Vilniaus greitosios pagalbos universitetinėje ligoninėje) ir Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose gydyti nuo ūminio išeminio insulto IVT metodu.

Iš įtrauktų ligonių 51 % sudarė vyrai (n=105) ir 49 % moterys (n=101). Vidutinis tiriamųjų amžius – $67,5 \pm 11,7$ metų. Į tyrimą įtrauktų ligonių duomenys pateikiami 10 lentelėje. 80 metų ir vyresni ligoniai sudarė 13,1 % visų ligonių (n=27). Du ligoniai (1%) iki insulto turėjo didesnę nei lengvą neįgalumo laipsnį, tačiau jis buvo susijęs su kita nei insultas patologija ir ji buvo laikina. Devynių ligonių funkcinė būklė iki insulto nebuvo žinoma.

31,7 % ligonių turėjo du rizikos veiksnius, 10,9 % – tris, 4,0 % ligonių – keturis. Kitaip tariant, 46,6 % ligonių turėjo du ir daugiau rizikos veiksnių.

Atkreiptinas dėmesys, kad pradinio neurologinio deficito pagal NIHSS mediana buvo 14 (IQR 11–18), o tai rodo, kad pusė ligonių buvo sunkios būklės.

10 lentelė. Tyrimo dalyvių demografiniai ir klinikiniai rodikliai

Rodiklis		Rezultatas
Amžius, m	Vidurkis±SN	67,5±11,7
	Mediana (IQR)	69 (61–76)
Lytis, vyrai	%	51,0
mRS 0–2 iki insulto	%	94,6
PAH,	%	66,3
CD	%	11,7
Širdies nepakankamumas	%	14,3
PV, įskaitant paroksizminį	%	30,4
Rūkaliai, iš jų ir buvę	%	14,6
Sirgę išeminiu insultu	%	13,2
Insulto sunkumo laipsnis, NIHSS balai	Vidurkis±SN	14,7±5,3
	Mediana (IQR)	14 (11–18)
Sistolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis±SN	151,2±21,8
Diastolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis±SN	86,7±12,3
Glikemija atvykus, mmol/l	Vidurkis±SN	6,4±1,8
Antiagregantų vartojimas iki insulto	%	19,9
Glikemiją mažinančių vaistų vartojimas iki insulto	%	4,9
Antihipertenzinių vaistų vartojimas iki insulto	%	42,7

PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas, PV – prieširdžių virpėjimas, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, AKS – arterinis kraujospūdis, SN – standartinis nuokrypis, IQR – 25 % ir 75 % kvartilai.

Antiagregantus iki insulto pradžios vartojo 41 ligonis (19,9 %). Iš jų beveik visi ligoniai vartojo aspiriną, todėl atskirai vartojami antiagregantai nebuvo analizuojami. Antihipertenzinius vaistus vartojo 88 ligoniai (42,7 %), o

glikemiją mažinančius vaistus – 10 ligonių (4,9 %). Lyginant su esamais rizikos veiksniais galima daryti išvadą, kad nemažai ligonių daliai kraujagysliniai rizikos veiksniai nebuvo koreguojami.

Atvykus vidutinė gliukozės koncentracija kraujyje buvo $6,4 \pm 1,8$ mmol/l. 14,8 % ligonių atvykus gliukozės koncentracija kraujyje buvo didesnė kaip 8,0 mmol/l, o 6,2 % – didesnė kaip 10 mmol/l.

Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki atvykimo į ligoninę – $77,1 \pm 43,9$ min., nuo atvykimo iki gydymo pradžios – $65,3 \pm 28,1$ min. Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios buvo $143,8 \pm 43,1$ min. Išsamesni gydymo logistiniai rodikliai pateikiami 11 lentelėje. Išanalizavus gautus duomenis, galima daryti keletą išvalgų. Pirmiausia, 15 % ligonių IVT buvo atlikta viršijant tyrimo pradžioje oficialiai patvirtintą terapinį langą (4,5 val. terapinis langas oficialiai buvo patvirtintas tik 2012 m. rugpjūčio mėn.). Kita išvalga – kad tik 8 % ligoniams laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios buvo 30 min. ir mažiau (šiuo metu rekomenduojamas „auksinis“ laikas), ir tik pusei ligoniui IVT pradėta per valandą (anksčiau rekomenduotas „auksinis“ laikas). Tik dešimtadaliui ligonių IVT atlikta per 90 min. nuo simptomų atsiradimo pradžios – per laiką, kai IVT yra efektyviausia. Tai rodo, kad būtina papildoma analizė, siekiant nustatyti IVT atlikimo vėlinimo priežastis.

Nekontrastinė galvos smegenų KT iki gydymo pradžios buvo atlikta visiems ligoniams. 21 ligoniui (10,2 %) jau pradinėje galvos smegenų KT buvo matyti ūminės išemijos požymiai, tačiau jie neviršijo vaskuliarizuojamos teritorijos trečdaliai. Simptominės VSA hiperdensinis signalas buvo nustatytas 60 ligonių (29,1 %).

3.1.2. Tiriamųjų gydymo rezultatai

Po 3 mėnesių funkcinė būklė pagal mRS buvo įvertinta 168 ligoniams (81,6 %). Plačiau ligonių pasiskirstymas pagal funkcinę būklę po 3 mėn. pateikiamas 1 pav. Apibūdinus gautus duomenis matyti, kad gera baigtis po 3 mėn. buvo nustatyta 58 ligoniams (34,5 %). Per 3 mėn. mirė 41 ligonis

(24,4 %). Pagrindinės mirties priežastys buvo išeminis insultas (16 ligonių), simptominė ISK – 4 ligoniai, plaučių arterijos tromboembolija – 3 ligoniai. Devynių ligonių mirties priežasties išsiaiškinti nepavyko, visi jie mirė jau išrašyti iš stacionaro.

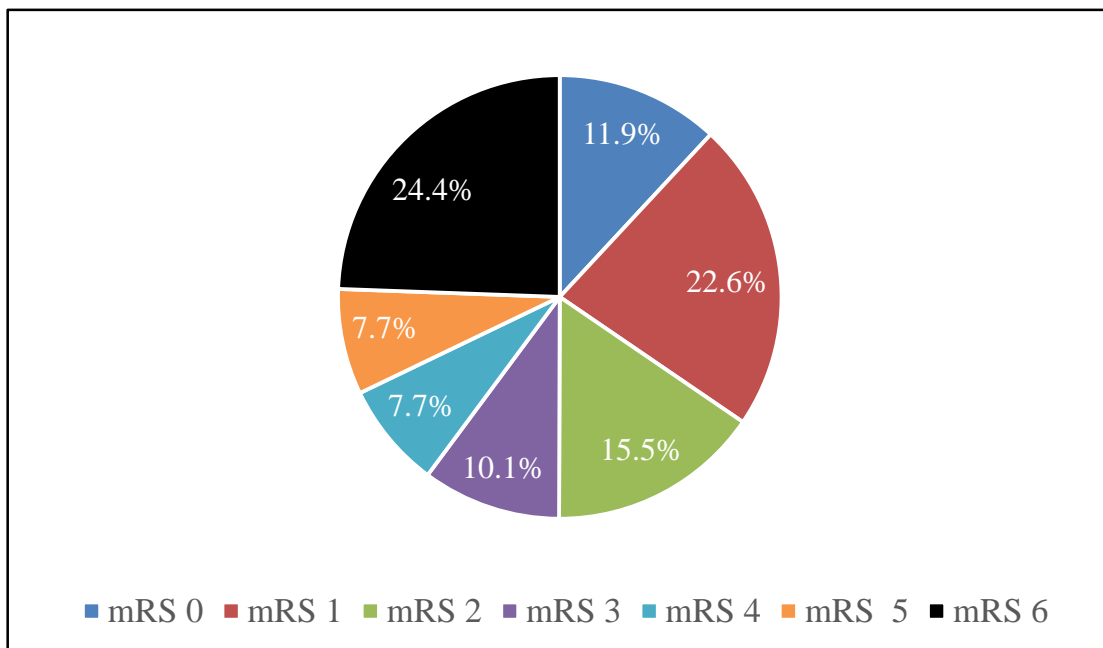
11 lentelė. Gydomo intravenine trombolize logistiniai rodikliai

Rodiklis		Rezultatas	
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į ligoninę, min.	Vidurkis±SN	77,1±43,9	
Laikas nuo atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis±SN	65,3±28,1	
	Mediana (IQR)	62 (47–80)	
Laikas nuo simptomų pradžios iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis±SN	143,8±43,1	
	Mediana (IQR)	142 (115–170)	
Dalis ligonių, kuriems IVT pradėta per	0–30 min. nuo atvykimo į ligoninę	%	8,1
	31–60 min. nuo atvykimo į ligoninę	%	42,1
	61–90 min. nuo atvykimo į ligoninę	%	39,1
	91–120 min. nuo atvykimo į ligoninę	%	10,7
Dalis ligonių, kuriems IVT atlikta per	0–90 min. nuo simptomų pradžios	%	9,7
	0–180 min. nuo simptomų pradžios	%	84,5
	181–270 min. nuo simptomų pradžios	%	15,5

IVT – intraveninė trombolizė, SN – standartinis nuokrypis, IQR – 25 % ir 75 % kvartilai

Po dviejų valandų ŽANP stebėtas 73 ligoniams (39,0 %), 19 ligonių (9,2 %) būklė nebuvo įvertinta. Vidutinis sistolinis AKS buvo $146,9 \pm 21,3$ mmHg, o diastolinis – $82,6 \pm 13,5$ mmHg. Praėjus 2 val. nuo IVT pradžios vidutinis neurologinis deficitas pagal NIHSS buvo $11,7 \pm 6,8$ balų; lyginant su pradiniu sumažėjimas buvo reikšmingas (14,7 ir 11,7, $p < 0,001$, Vilkoksono kriterijus).

1 pav. Ligonių funkcinė būklė po 3 mėn.



mRS – modifikuota Rankino skalė

Praėjus 24 val. buvo įvertinta 193 ligonių būklė. 190 ligonių buvo atlikta galvos smegenų KT. Pakitimai, būdingi ūminiam išeminiam insultui, buvo 151 ligoniui (78,2 %), simptominės VSA hiperdensinis signalas – 27 ligoniams (14 %). Intrakranijinės kraujosruvos (hemoraginiai infarktai, parenchiminės kraujosruvos ir atokios parenchiminės kraujosruvos) nustatytos 39 ligoniams (20,2 %). Simptominės ISK buvo nustatytos 4 ligoniams (2,1 %). Išsamus intrakranijinių kraujosruvų pasiskirstymas pagal tipus pateikiamas 12 lentelėje. Vidutinis neurologinis deficitas pagal NIHSS buvo $10,8 \pm 8,0$ balų; lyginant su pradiniu ir su 2 val. po IVT sumažėjimas buvo reikšmingas (14,7 ir 10,8, $p < 0,001$; 11,7 ir 10,8, $p < 0,001$, Vilkoksono kriterijus).

12 lentelė. Intrakranijinių kraujosruvų po IVT pasiskirstymas pagal tipus

Kraujosruvos tipas	Ligonių skaičius	Dažnis (%)
HI1	12	6,2
HI2	11	5,7
PH1	5	2,6
PH2	7	3,6
PHr1	2	1,0
PHr2	2	1,0

IVT – intraveninė trombolizė, HI1 – 1 tipo hemoraginis infarktas, HI2 – 2 tipo hemoraginis infarktas, PH1 – 1 tipo parenchiminė kraujosruva, PH2 – 2 tipo parenchiminė kraujosruva, PHr1 – 1 tipo atoki parenchiminė kraujosruva, PHr2 – 2 tipo atoki parenchiminė kraujosruva.

3.2. Geros ir blogos insulto baigties ligonių duomenų lyginamoji analizė

3.2.1. Geros ir blogos baigties po 3 mėn. ligonių lyginamoji analizė

Analizuojant insulto baigtis ligoniai buvo suskirstyti į dvi grupes. Į pirmą grupę buvo įtraukti geros baigties ligoniai (funkcinė būklė po trijų mėn. – 0 arba 1 balas pagal mRS). Antrai grupei buvo priskirti blogos baigties ligoniai (funkcinė būklė po trijų mėn. – 2–6 balai pagal mRS). Išanalizavus abiejų grupių ligonių demografinius duomenis nustatyta, kad ligoniai, turintys gerą baigtį, buvo jaunesni (atitinkamai 64,5 ir 68,8 m., $p = 0,028$), turėjo mažesnę glikemiją (atitinkamai 5,9 ir 6,7 mmol/l, $p = 0,011$). Geros baigties grupėje PV buvo nustatytas 17,2 % ligonių, o blogos baigties – 34,3 % ligonių ($p = 0,029$). Neurologinė būklė atvykus taip pat buvo lengvesnė geros baigties ligonių ($p < 0,001$). Išsamūs grupių demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 13 ir 14 lentelėse.

13 lentelė. Skirtingos insulto baigties ligonių pradiniai demografiniai rodikliai

Rodiklis		Gera baigtis	Bloga baigtis	P
Amžius, m	Vidurkis ± SN	64,5 ± 12,6	68,8 ± 10,3	0,028*
Lytis, vyrai	%	53,4	48,2	>0,05
PAH	%	60,3	68,8	>0,05
CD	%	8,6	15,6	>0,05
Širdies nepakankamumas	%	12,1	15,0	>0,05
PV, įskaitant paroksizminį	%	17,2	34,3	0,029
Rūkaliai, iš jų ir buvę	%	20,7	11,9	>0,05
Sirgę išeminiu insultu	%	8,6	15,6	>0,05

AKS – arterinis kraujospūdis, SN – standartinis nuokrypis, CD – cukrinis diabetas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija

*Naudotas Mano ir Vitnio testas.

Per 180 min. nuo simptomų atsiradimo pradžios IVT atlikta 82,8 % ligonių, kurių ligos baigtis gera, ir 89,0 % ligonių, kurių baigtis bloga ($p > 0,05$). Vidutinis neurologinis deficitas po 2 val. nuo IVT pradžios sumažėjo 6,1 balo geros baigties grupėje ir 1,5 balo – blogos baigties grupėje ($p < 0,001$).

Po 24 val. geros baigties ligonių grupėje vidutinis neurologinis deficitas sumažėjo 8,6 balo, palyginti su pradiniu, ir buvo 3,4 balo pagal NIHSS, o blogos baigties grupėje – atitinkamai 0,9 ir 15,1 balų ($p < 0,001$). Kontrolinėje galvos smegenų KT (po 24 val.) ūminei išemijai būdingų pakitimų nustatyta 83,7 % blogos baigties ligonių ir 60,7 % geros baigties ligonių ($p = 0,004$). Tarp geros baigties ligonių simptominių ISK nepasitaikė, tačiau jų buvo 2 ligoniams, kurių ligos baigtis bloga. Dar dviejų ligonių, kuriems buvo diagnozuota simptominė ISK, funkcinė būklė nėra žinoma.

Galvos smegenų edema buvo nustatyta 3,6 % ligonių, kurių ligos baigtis gera, ir 26% ligonių, kurių baigtis bloga ($p < 0,001$). Geros baigties grupės ligoniams buvo nustatyta tik COED1 tipo galvos smegenų edema. Tarp blogos baigties ligonių COED1 tipo galvos smegenų edema buvo nustatyta 9,6 % ligonių, COED2 – 4,8 % ir COED3 – 11,5 % (2 pav.).

14 lentelė. Geros ir blogos insulto baigties ligonių pradiniai klinikiniai ir instrumentinių tyrimų rodikliai

Rodiklis		Gera baigtis	Bloga baigtis	P
Insulto sunkumo laipsnis, NIHSS balai	Vidurkis ± SN	12,0 ± 4,4	16,1 ± 5,6	<0,001*
Sistolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis ± SN	150 ± 23	153 ± 23	>0,05
Diastolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis ± SN	87 ± 13	87 ± 12	>0,05*
Glikemija atvykus, mmol/l	Vidurkis ± SN	5,9 ± 1,4	6,7 ± 2,0	0,011*
Antiagregantų vartojimas iki insulto	%	19,0	20,9	>0,05
Glikemiją mažinančių vaistų vartojimas iki insulto	%	3,4	6,4	>0,05
Antihipertenzinių vaistų vartojimas iki insulto	%	41,4	40,9	>0,05
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis ± SN	141 ± 47	144 ± 39	>0,05

Laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis \pm SN	62 \pm 29	65 \pm 27	>0,05*
Ūminė išemijos zona KT atvykus	%	6,9	11,0	>0,05
Simptominės VSA hiperdensinis signalas	%	19,0	29,4	>0,05

NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, SN – standartinis nuokrypis, KT – kompiuterinė tomografija, VSA – vidurinė smegenų arterija
*Naudotas Mano ir Vitnio testas.

3.2.2. Ženklaus ankstyvo neurologinio pagerėjimo ir nepagerėjimo grupių ligonių lyginamoji analizė

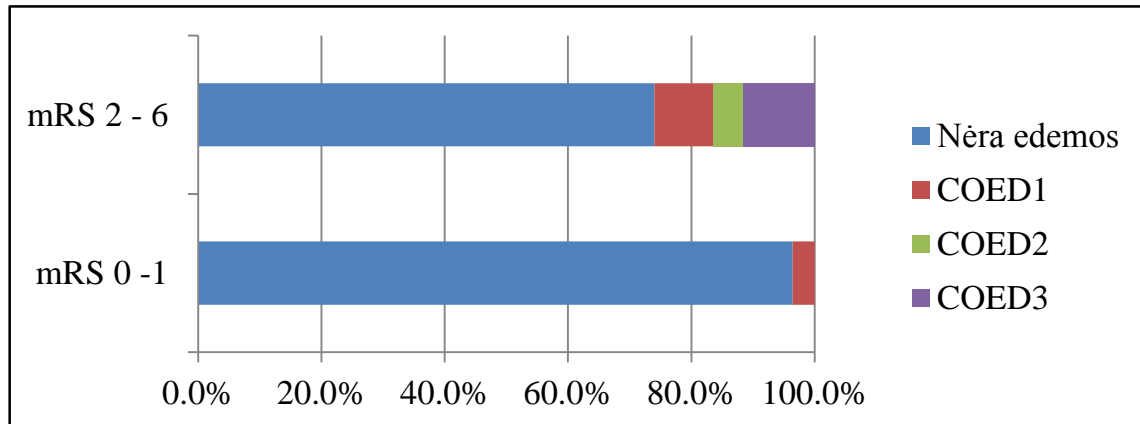
ŽANP buvo nustatytas 70,4 % ligonių (n = 38) su gera 3 mėn. baigtimi, ir 21,4 % ligonių (n = 21) su bloga baigtimi (p <0,001). Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios tarp ligonių su ŽANP ir be ŽANP buvo atitinkamai 133 min. ir 150 min., p = 0,012. Glikemija atvykus buvo atitinkamai 5,9 ir 6,8 mmol/l, p = 0,001. Detalūs duomenys apie ligonius su ir be ŽANP pateikiami 15 lentelėje. Analizuojant gautus rezultatus nustatyta, kad neurologinės būklės pokytis (NIHSS balais) per 2 val. nuo IVT pradžios atvirkščiai koreliuoja su 3 mėn. funkcinė būkle (r = -0,51, p <0,001) (3 pav.).

3.3. Laiko nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios analizė

Analizuojant logistinius rodiklius atkreiptinas dėmesys, kad didžiausiai ligonių daliai (84,9 %) IVT atlikta per 180 min. nuo simptomų atsiradimo pradžios. Tai paaiškinama tuo, kad oficialus IVT terapinis langas iki 270 min. buvo pratęstas tik 2012 m. antroje pusėje. Tačiau pastebėta, kad 50 % ligonių IVT buvo pradėta daugiau kaip po 60 min. nuo ligonio atvykimo į gydymo įstaigą. Kadangi laiko veiksnys yra gana svarbus IVT sėkmei, nusprendėme detaliau išanalizuoti vėlavimo priežastis. Koreliacinė analizė parodė, kad laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios turi silpną atvirkštinę priklausomybę nuo

laiko nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į ligoninę ($r = -0,367$, $p < 0,001$) (4 pav.).

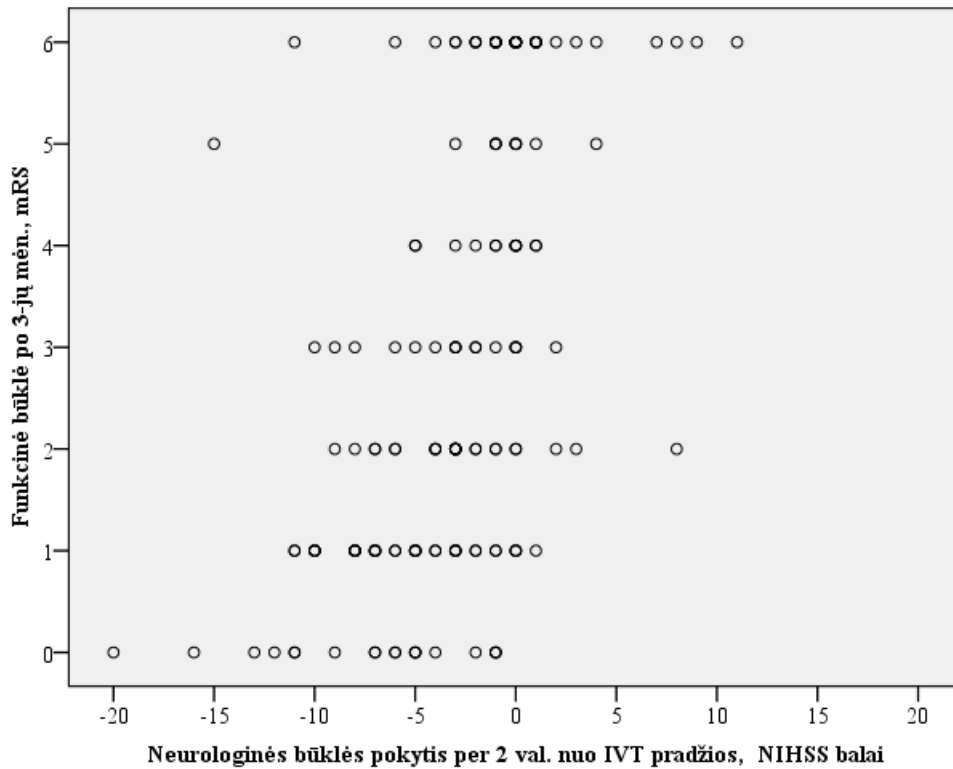
2 pav. Galvos smegenų edemos dažnis ligoniams su skirtinga baigtimi



COED1 – 1 tipo galvos smegenų edema, COED2 – 2 tipo galvos smegenų edema, COED3 – 3 tipo galvos smegenų edema

Siekiant nustatyti veiksnius, darančius įtaką laikui nuo atvykimo ir gydymo pradžios, buvo atlikta regresinė analizė. Rezultatai parodė, kad tik laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki atvykimo į ligoninę ir glikemija atvykus yra laiko nuo atvykimo iki gydymo pradžios nepriklausomi veiksniai. Didesnė glikemija didina laiką nuo atvykimo iki gydymo pradžios, o ilgesnis laikas nuo susirgimo iki atvykimo mažina laiką nuo atvykimo iki gydymo pradžios. Pradinė neurologinė būklė ir amžius, kaip buvo galima tikėtis, neturi įtakos laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios, ir šis radinys reikalauja atskiro aptarimo. Išanalizavus veiksnius, turinčius įtakos laikui nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į ligoninę, pastebėta, kad vyresnis amžius yra nepriklausomas veiksnys, mažinantis laiką nuo susirgimo iki atvykimo į ligoninę.

3 pav. Ryšys tarp neurologinės būklės pokyčio per 2 val. nuo IVT pradžios ir trijų mėn. funkcinės būklės



mRS – modifikuota Rankino skalė, IVT – intraveninė trombolizė, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė

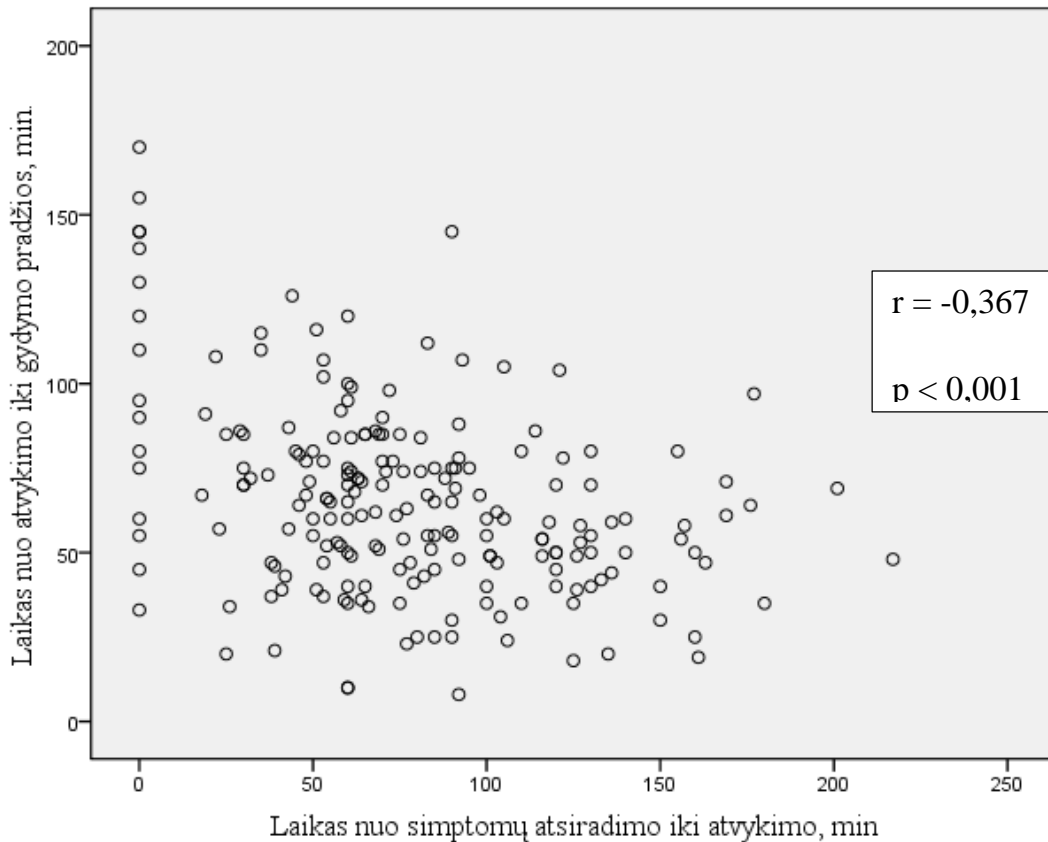
15 lentelė. Ligonių, turinčių ženklų ankstyvą neurologinį pagerėjimą ir jo neturinčių pradiniai demografiniai, klinikiniai ir instrumentinių tyrimų rodikliai

Rodiklis		ŽANP (+)	ŽANP (-)	P
Amžius, metai	Vidurkis±SN	65,8±10,9	68,0±11,8	>0,05*
Lytis, vyrai	%	60,3	49,1	>0,05
PAH	%	57,5	70,8	>0,05
CD	%	6,9	15,8	>0,05
Širdies nepakankamumas	%	12,5	16,1	>0,05
PV, įskaitant paroksizminį	%	34,7	29,2	>0,05
Rūkantys, iš jų ir buvę	%	23,6	8,8	0,005
Sirgę išeminiu insultu	%	17,8	9,7	>0,05

Insulto sunkumo laipsnis, NIHSS balai	Vidurkis±SN	12,9±4,1	14,7±5,4	>0,05*
Sistolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis±SN	151±21	152±22	>0,05
Diastolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis±SN	88±12	85±12	>0,05
Glikemija atvykus, mmol/l	Vidurkis±SN	5,9±1,6	6,8±1,9	0,001*
Antiagregantų vartojimas iki insulto	%	19,2	20,2	>0,05
Glikemiją mažinančių vaistų vartojimas iki insulto	%	5,5	3,5	>0,05
Antihipertenzinių vaistų vartojimas iki insulto	%	46,6	38,6	>0,05
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis±SN	133±45	150±42	0,012
Laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis±SN	72±29	66±26	>0,05*
Ūminė išemijos zona KT atvykus	%	6,8	14,2	>0,05
Simptominės VSA hiperdensinis signalas	%	21,9	33,6	>0,05

ŽANP – ženklus ankstyvas neurologinis pagerėjimas, AKS – arterinis kraujospūdis, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, SN – standartinis nuokrypis, CD – cukrinis diabetas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, KT – kompiuterinė tomografija, VSA – vidurinė smegenų arterija
 *Naudotas Mano ir Vitnio testas.

4 pav. Ryšys tarp laiko nuo simptomų atsiradimo pradžios iki atvykimo ir laiko nuo atvykimo iki gydymo pradžios



3.4. Skirtingo amžiaus ligonių analizė

3.4.1. Skirtingo amžiaus tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai.

Kaip jau buvo parodyta, 80 metų ir vyresnio amžiaus ligoniai sudarė 13,1 % (27 ligoniai) visų ligonių, kuriems buvo taikyta IVT. Tam yra keli paaiškinimai. Pirmiausia, pagal oficialiai galiojančias vaisto gamintojo rekomendacijas vyresnis kaip 80 metų amžius yra kontraindikacija skirti vaistą, nors šiuo metu galiojančiose insulto gydymo rekomendacijose amžius nėra apibrėžtas. Kita galima priežastis – tokie ligoniai turi daugiau gretutinės patologijos, jų neurologinė būklė atvykus yra sunkesnė. Viena iš darbo užduočių buvo įvertinti IVT saugumą ir efektyvumą skirtingų amžiaus grupių ligoniams.

Vidutinis amžius vyresnių ligonių grupėje buvo $83 \pm 2,7$ metų, jaunesnių žmonių grupėje – $65,2 \pm 10,7$ metų ($p < 0,001$), laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios abejose grupėse buvo atitinkamai 138 ± 39 ir

145±44 min. ($p > 0,05$). Išsamūs abiejų grupių tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai pateikiami 16 ir 17 lentelėse. Analizuojant gautus duomenis matyti, kad vyresnio amžiaus ligoniai dažniau vartojo antiagregantus, jiems dažniau buvo registruojamas prieširdžių virpėjimas. Nors laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios statistiškai nesiskyrė, tačiau matoma tendencija, kad jis buvo ilgesnis vyresnio amžiaus grupėje. Tai gali būti paaiškinama tuo, kad vyresnio amžiaus ligonių apžiūra užtrunka ilgiau, ir galbūt tuo, kad tokių ligonių gydymas yra už standartinio protokolo ribų ir dėl to ilgiau apsvarstomas sprendimo priėmimas.

Analizuojant gretutinę patologiją pastebėta, kad ji buvo panaši abiejose grupėse. Tai paaiškinama tuo, kad lyginami tik tie ligoniai, kuriems buvo taikyta IVT, todėl ligoniai, turintys sunkią gretutinę patologiją, nebuvo įtraukti į tyrimą. Taip pat pastebėta, kad pradinės neurologinės būklės sunkumas buvo panašus abiejose grupėse. Vyresnio amžiaus ligoniai dažniau vartojo antiagregantus, nors kitų vaistų (antihipertenzinių, glikemiją mažinančių) vartojimas abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

Kadangi Lietuvos gyventojų vidutinė gyvenimo trukmė trumpesnė nei Vakarų Europos šalyse ir labai tikėtina, kad kai kurie kraujagyslių ligų rizikos veiksniai blogiau kontroliuojami, savo darbe nusprendėme patikrinti rizikos veiksnių profilį skirtingose amžiaus grupėse. Ligoniai pagal amžių buvo suskirstyti į tris grupes: 1) iki 65 m.; 2) 65–79 m.; 3) 80 m. ir vyresni. Visų grupių ligoniai statistiškai patikimai skyrėsi pagal vidutinį amžių (atitinkamai 55,1, 72,2 ir 83,0 m.). Detalūs visų grupių tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai pateikiami 18–21 lentelėse. Analizuojant ≥ 80 m. ir 65–79 m. amžiaus grupių skirtumus nustatyta, kad vyresnio amžiaus grupėje statistiškai patikimai buvo daugiau moterų (atitinkamai 70,3 % ir 45,1 %, $p=0,03$) ir vyresni ligoniai dažniau vartojo antiagregantus (atitinkamai 40,7 % ir 18,1 %, $p=0,019$), o pagal kitus rodiklius abi grupės buvo panašios. Iš dalies tai labai tikėtini rezultatai, nes moterų vidutinė gyvenimo trukmė yra ilgesnė nei vyrų. Nors abiejose grupėse persirgusių insultu ligonių skaičius buvo panašus, toks skirtingas antiagregantų

vartojimo dažnis gali būti susijęs su tuo, kad vyresniame amžiuje priimta skirti antiagregantus tiesiog profilaktiškai.

16 lentelė. Ligonių 80 metų ir vyresnių ir iki 80 metų demografiniai rodikliai

Rodiklis		Ligoniai ≥80 m.	Ligoniai <80 m.	p
Amžius, m	Vidurkis ± SN	83,0 ± 2,8	65,2 ± 10,7	<0,001*
Lytis, vyras	%	29,6	54,2	0,22
PAH	%	77,8	64,6	0,198
Cukrinis diabetas	%	7,4	12,4	0,747
PV, įskaitant paroksizminį	%	48,1	27,7	0,042
Rūkantis	%	7,4	15,7	0,328
Buvęs insultas	%	11,1	13,5	1,0
Širdies nepakankamumas	%	18,5	13,6	0,554

SN – standartinis nuokrypis, PAH – pirminė arterinė hipertenzija

*naudotas Mano ir Vitnio testas

Vertas dėmesio ir tas faktas, kad PV dažnis abiejose grupėse buvo panašus. Palyginus iki 65 m. ir 65–79 m. amžiaus ligonių grupes, jaunesni ligoniai rečiau turėjo PV (19,2 % ir 33,7 %, $p = 0,041$), širdies nepakankamumą (6,8 % ir 18,4 %, $p = 0,043$) ir rečiau sirgo PAH (48,6 % ir 76,0 %, $p < 0,001$). Jaunesnio amžiaus ligonių sistolinis AKS buvo žemesnis (144 ir 155 mmHg, $p = 0,001$) ir jiems greičiau nuo atvykimo į ligoninę buvo pradėdama IVT (vidutinis laikas 61 min. ir 68 min., $p = 0,027$). Taip pat pastebėta, kad jaunesnio amžiaus ligoniams natyvinėje galvos smegenų KT dažniau buvo matomas hiperdensinis VSA signalas (37,0 % ir 22,9 %, $p = 0,045$).

17 lentelė. Ligonių 80 metų ir vyresnių ir iki 80 metų klinikiniai rodikliai

Rodiklis		Ligoniai \geq 80 m.	Ligoniai $<$ 80 m.	p
Neurologinė būklė pagal NIHSS atvykus, balai	Vidurkis \pm SN	15,6 \pm 4,3	14,6 \pm 5,5	0,158*
	Mediana (IQR)	15 (13–19)	14 (11–18)	
Sistolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis \pm SN	158,7 \pm 21,4	150,7 \pm 21,7	0,097*
Diastolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis \pm SN	87,7 \pm 11,8	86,7 \pm 12,4	0,982*
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios, min	Vidurkis \pm SN	139 \pm 39	144 \pm 44	0,328*
	Mediana (IQR)	125 (110–170)	145 (115–170)	
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo pradžios, min.	Vidurkis \pm SN	68 \pm 36	78 \pm 45	0,189*
Laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis \pm SN	68 \pm 22	65 \pm 29	0,211*
	Mediana (IQR)	72 (50 – 85)	60 (46 – 78)	
Ūmi išemija galvos smegenų KT atvykus	%	0	11,8	0,083
sVSA hiperdensinis signalas	%	33,3	28,7	0,652

Antiagregantų vartojimas iki insulto	%	40,7	16,8	0,008
--------------------------------------	---	------	------	-------

SN – standartinis nuokrypis, AKS – arterinis kraujospūdis, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, KT – kompiuterinė tomografija, IQR – 25 % ir 75 % kvartilai, sVSA – simptominė vidurinė smegenų arterija
* naudotas Mano ir Vitnio testas

Analizuojant šituos duomenis darytina išvada, kad ≥ 65 –79 m. ligoniai turi blogesnę kraujagyslinių rizikos veiksnių profilį nei jaunesnio amžiaus ir praktiškai nesiskiria nuo ≥ 80 m. amžiaus grupės.

18 lentelė. Ligonių 80 metų ir vyresnių ir 65–79 metų demografiniai rodikliai

Rodiklis		Ligoniai ≥ 80 m.	Ligoniai 65–79 m.	p
Amžius, m	Vidurkis \pm SN	83,0 \pm 2,8	72,2 \pm 4,2	<0,001*
Lytis, vyras	%	29,6	54,2	0,22
PAH	%	77,8	76,0	1,0
Cukrinis diabetas	%	7,4	13,5	0,522
PV, įskaitant paroksizminį	%	48,1	33,7	0,183
Rūkantis	%	7,4	11,5	0,415
Buvęs insultas	%	11,1	14,3	0,473
Širdies nepakankamumas	%	18,5	18,4	1,0

SN – standartinis nuokrypis, PAH – pirminė arterinė hipertenzija

*naudotas Mano ir Vitnio testas

19 lentelė. Ligonių 65–79 metų ir iki 65 metų demografiniai rodikliai

Rodiklis		Ligoniai <65 m.	Ligoniai 65– 79 m.	p
Amžius, m	Vidurkis±SN	55,1±9,0	72,2±4,2	<0,001*
Lytis, vyras	%	54,1	54,2	1,0
PAH	%	48,6	76,0	<0,001
Cukrinis diabetas	%	10,8	13,5	0,651
PV, įskaitant paroksizminį	%	19,2	33,7	0,041
Rūkantis	%	21,6	11,5	0,094
Buvęs insultas	%	12,3	14,3	0,825
Širdies nepakankamumas	%	6,8	18,4	0,043

SN – standartinis nuokrypis, PAH – pirminė arterinė hipertenzija

*naudotas Mano ir Vitnio testas

20 lentelė. Ligonių 80 metų ir vyresnių ir 65–79 metų klinikiniai rodikliai

Rodiklis		Ligoniai ≥80 m.	Ligoniai 65– 79 m.	p
Neurologinė būklė pagal NIHSS atvykus, balai	Vidurkis±SN	15,6±4,3	14,1±5,4	0,158*
	Mediana (IQR)	15 (13–19)	13 (11–17)	
Sistolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis±SN	158,7±21,4	155,2±21,7	0,526*

Diastolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis±SN	87,7±11,8	87,2±13,0	0,791*
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis±SN	139 ±39	144±37	0,318*
	Mediana (IQR)	125 (110–170)	145 (115–170)	
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo pradžios, min.	Vidurkis±SN	68±36	76±40	0,253*
Laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios, min.	Vidurkis±SN	68±22	68±27	0,595*
	Mediana (IQR)	72 (50–85)	67 (49–80)	
Ūmi išemija galvos smegenų KT atvykus	%	0	9,5	0,213
Simptominės VSA hiperdensinis signalas	%	33,3	22,9	0,319
Antiagregantų vartojimas iki insulto	%	40,7	18,1	0,019

SN – standartinis nuokrypis, AKS – arterinis kraujospūdis, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, KT – kompiuterinė tomografija, IQR – 25 % ir 75 % kvartiliai, VSA – vidurinė smegenų arterija

* naudotas Mano ir Vitnio testas

21 lentelė. Ligonių 65–79 metų ir iki 65 m. amžiaus klinikiniai rodikliai

Rodiklis		Ligoniai <65 m.	Ligoniai 65–79 m.	p
Neurologinė būklė pagal NIHSS atvykus, balai	Vidurkis±SN	15,3±5,4	14,1±5,4	0,119*
	Mediana (IQR)	14 (11–19)	13 (11–17)	
Sistolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis±SN	144,2±31,5	155,2±21,7	0,001*
Diastolinis AKS atvykus, mmHg	Vidurkis ± SN	86,0±11,4	87,2±13,0	0,338*
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios, min	Vidurkis ± SN	145 ±51	144±37	0,932*
	Mediana (IQR)	145 (108–170)	145 (115–170)	
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo pradžios, min	Vidurkis±SN	82±51	76±40	0,558*
Laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios, min	Vidurkis±SN	61±31	68±27	0,027*
	Mediana (IQR)	55 (40–72)	67 (49–80)	
Ūmi išemija galvos smegenų KT atvykus	%	15,1	9,5	0,345
Simptominės VSA hiperdensingis signalas	%	37,0	22,9	0,045

Antiagregantų vartojimas iki insulto	%	14,9	18,1	0,686
--------------------------------------	---	------	------	-------

SN – standartinis nuokrypis, AKS – arterinis kraujospūdis, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, KT – kompiuterinė tomografija, IQR – 25 % ir 75 % kvartilai, VSA – vidurinė smegenų arterija

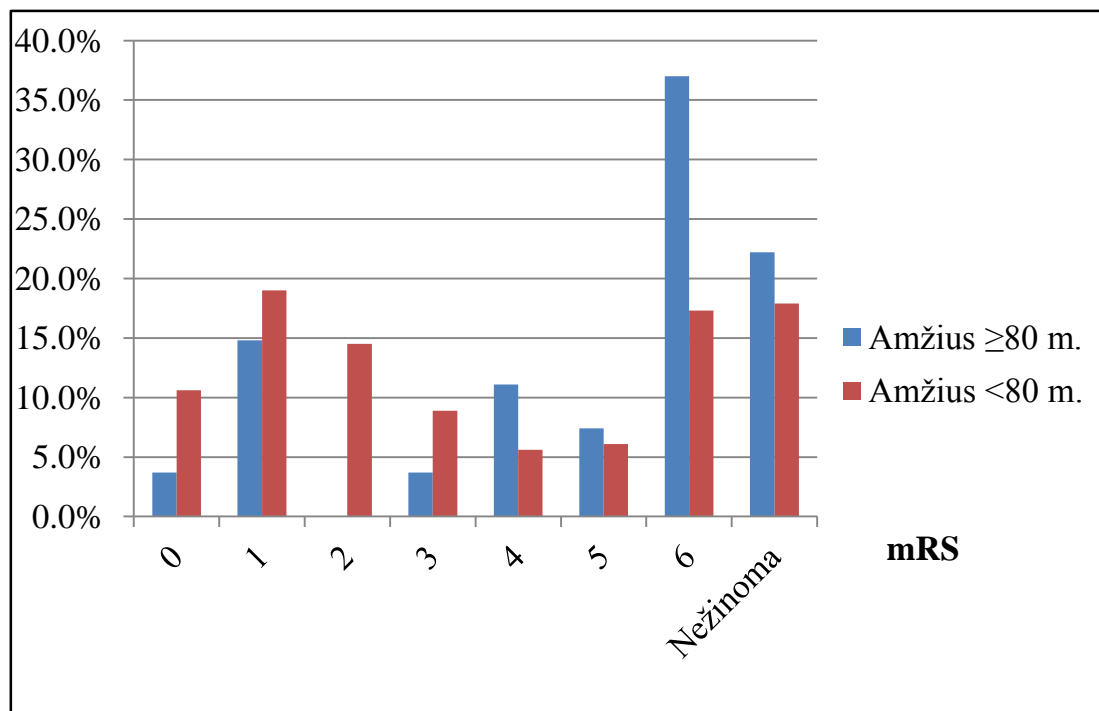
* naudotas Mano ir Vitnio testas

3.4.2. Skirtingo amžiaus tiriamųjų funkcinės būklės po 3 mėn. analizė

Praėjus 3 mėn. funkcinė būklė buvo įvertinta vyresnio amžiaus grupės 21 ligoniui ir jaunesnio amžiaus grupės 147 ligoniams. Nors kitiems ligoniams nepavyko įvertinti funkcinės būklės minėtu laiku, tačiau jie buvo gyvi, todėl mirštamumo rodikliai yra tikslūs. Funkcinei būklei įvertinti buvo naudojama mRS. Ligonių pasiskirstymas pagal funkcinę būklę parodyta 5 pav.

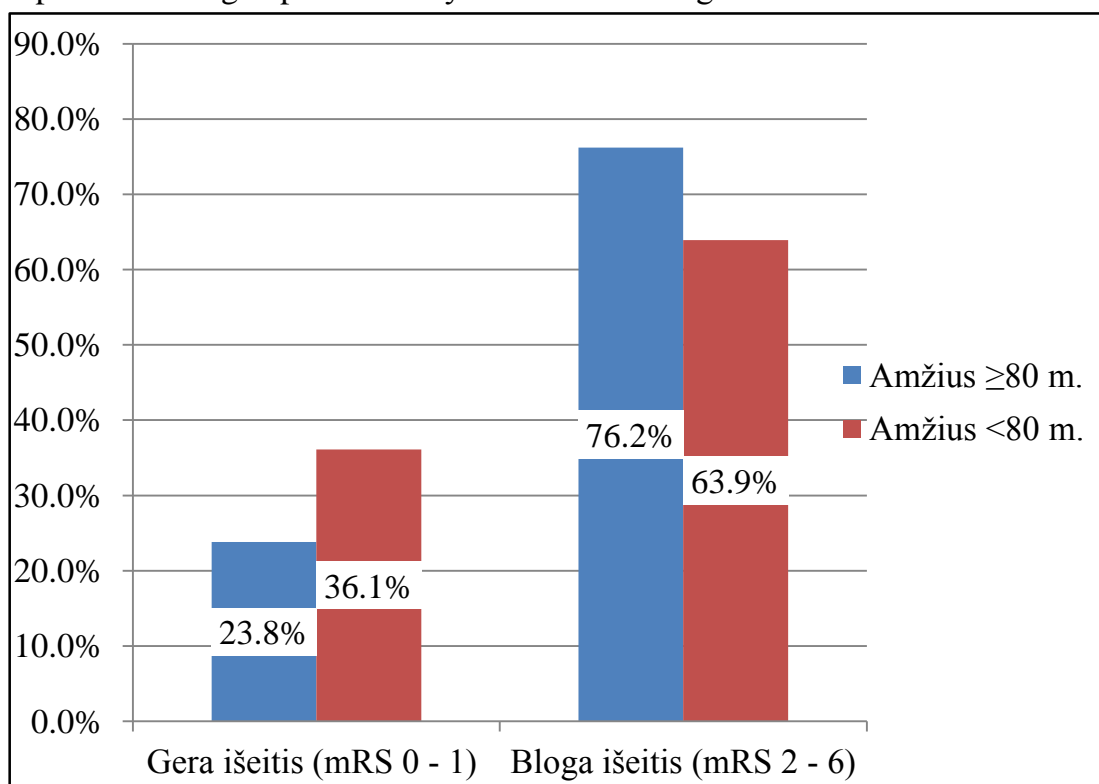
Analizuojant diagramos matyti, kad mirštamumas vyresnio amžiaus žmonių grupėje buvo 37,0 %, o jaunesnių žmonių grupėje – 17,3 %. Atlikus statistinę analizę šis skirtumas yra statistiškai patikimas ($p = 0,013$). Tačiau žinoma, kad vyresnio amžiaus žmonių ir bendrasis mirštamumas nuo insulto yra didesnis, todėl negalima teigti, kad mirštamumas vyresnio amžiaus grupėje didesnis dėl taikyto IVT. Mūsų darbe pirminiu vertinimo kriterijumi buvo pasirinkta gera baigtis, apibūdinama kaip funkcinė būklė praėjus 3 mėn. po IVT 0–1 balas pagal mRS. Vyresnio amžiaus tiriamųjų grupėje gera baigtis po 3 mėn. buvo nustatyta 23,8 % ligonių, o jaunesnio amžiaus grupėje – 36,1 % ligonių (6 pav.). Statistinė analizė parodė, kad šis skirtumas nėra statistiškai patikimas ($p = 0,262$). Todėl galima daryti išvadą, kad IVT vyresnio amžiaus ligoniams išlieka efektyvus gydymo metodas.

5 pav. Vyresnio amžiaus ligonių funkcinė būklė po 3 mėn.



mRS – modifikuota Rankino skalė

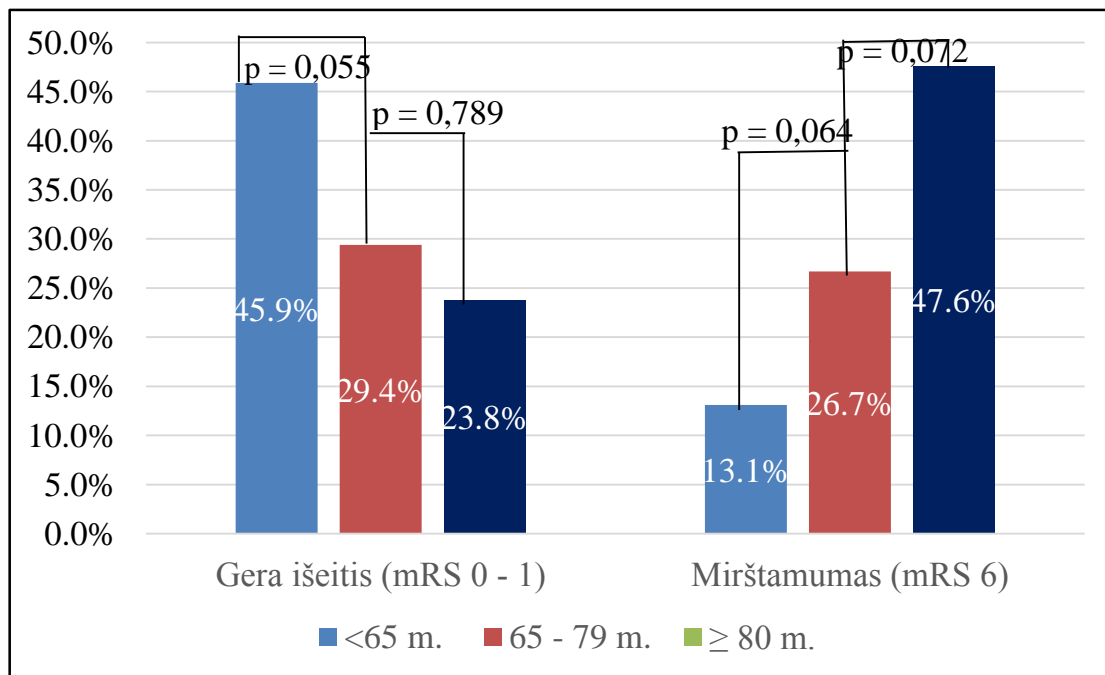
6 pav. Gera baigtis po 3 mėn. vyresnio amžiaus ligoniams



mRS – modifikuota Rankino skalė

Kaip jau buvo parodyta, skirtingo amžiaus ligoniai turi skirtingą kraujagyslinių rizikos veiksnių profilį, todėl buvo papildomai analizuota ir IVT efektyvumas bei saugumas skirtingo amžiaus ligonių grupėse. Rezultatai pateikiami 7 pav. Kaip matyti iš diagramos, didėjant amžiui IVT efektyvumas mažėja, o 3 mėn. mirštamumas didėja. Nors IVT efektyvumas tarp atskirų amžiaus grupių nesiskiria, tačiau matoma aiški tendencija tarp iki 65 metų ir 65–79 metų amžiaus tiek pagal IVT efektyvumą, tiek saugumą, tačiau tokia tendencija silpnesnė tarp kitų amžiaus grupių ligonių.

7 pav. Gera baigtis po 3 mėn. ir mirštamumas skirtingo amžiaus ligonių grupėse



mRS – modifikuota Rankino skalė

3.4.3. Vyresnio amžiaus grupės ligonių ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo analizė

Kaip jau buvo parodyta, ženklus ankstyvas neurologinis pagerėjimas yra susijęs su gera baigtimi po 3 mėn. Analizuojant koreliaciją tarp ŽANP ir geros baigties po 3 mėn. vyresnio amžiaus grupėje, patikimos koreliacijos negauta ($r = -0,440$, $p = 0,088$), tačiau išlieka tendencija (8 pav.). Vis dėlto analizuojant gautą rezultatą, reikia turėti galvoje, kad tiriamųjų grupė yra maža, todėl esant

didesnei imčiai patikimumas gali atsirasti. Taigi mes savo darbe analizavome ŽANP vyresnio amžiaus ligonių grupėje. ŽANP buvo nustatytas 23,8 % ligonių 80 metų ir vyresnių amžiaus grupėje ir 41,0 % ligonių iki 80 metų amžiaus ($p = 0,158$). Ligoniu su ir be ŽANP skirtingose amžiaus grupėse demografinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 22 ir 23 lentelėse. Kadangi tikėtina, kad ankstyvas pagerėjimas labiau susijęs su IVT poveikiu, tai taip pat rodo, kad IVT vyresnio amžiaus ligoniams yra efektyvus gydymo metodas.

22 lentelė. Skirtingų amžiaus grupių ligonių, turinčių ženklų ankstyvą neurologinį pagerėjimą ir jo neturinčių, demografiniai rodikliai

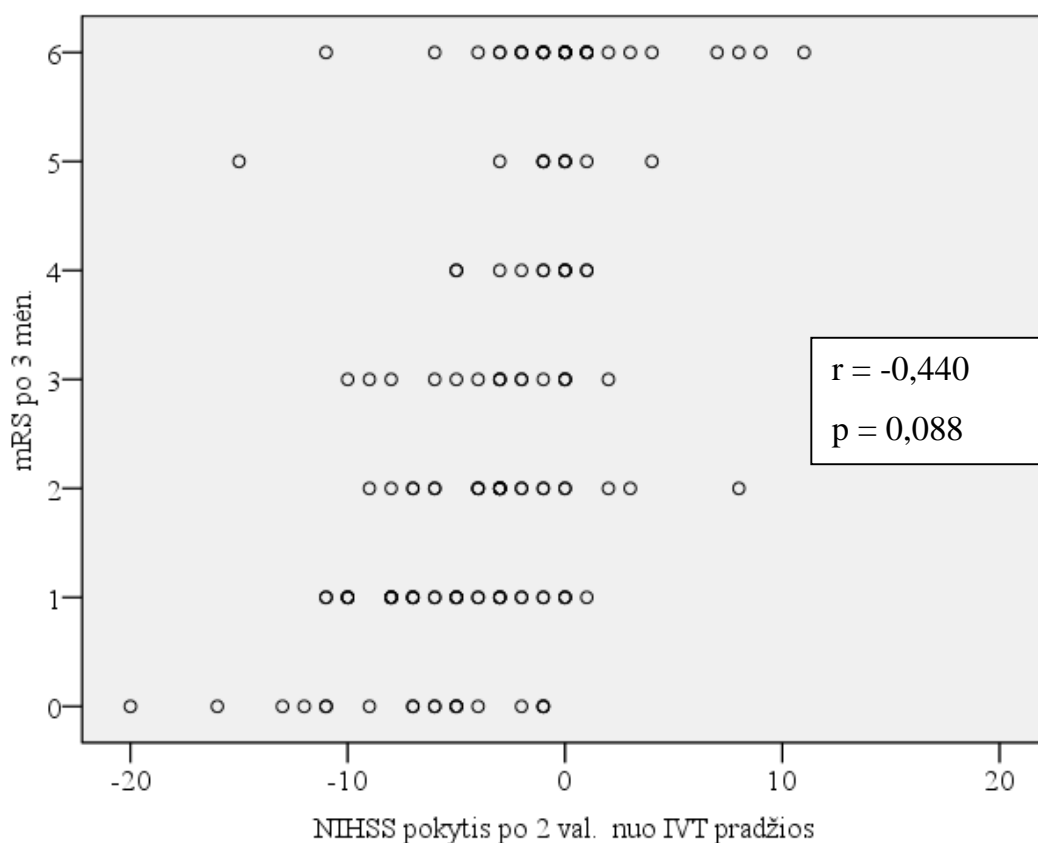
Rodiklis		Ligoniai ≥ 80 m.		p	Ligoniai < 80 m.		p*
		ŽANP (+)	ŽANP (-)		ŽANP (+)	ŽANP (-)	
Amžius, m	m \pm SN	82 \pm 2	83 \pm 3	0,208	65 \pm 10	65 \pm 11	0,458
Lytis, vyras	%	40,0	31,2	0,557	61,8	52,0	0,266
PAH	%	80,0	81,2	1,0	55,9	69,1	0,101
Cukrinis diabetas	%	0,0	6,2	1,0	7,5	17,3	0,101
PV, įskaitant paroksizminį	%	60,0	62,5	1,0	32,8	23,7	0,216
Rūkantis	%	20,0	6,2	0,429	23,9	9,2	0,014
Buvęs insultas	%	20,0	6,2	0,429	17,6	10,3	0,244
Širdis nepakankamas	%	0,0	31,2	0,278	13,4	13,5	1,0

ŽANP – ženklus ankstyvas neurologinis pagerėjimas, m – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, PAH – pirminė arterinė hipertenzija

* naudotas Mano ir Vitnio testas

Analizuojant lenteles matyti, kad vyresnio ir jaunesnio amžiaus grupių ligoniai, turintys ženklų ankstyvą neurologinį pagerėjimą, yra labai panašūs, išskyrus tai, kad jaunesnio amžiaus ligoniams su ŽANP laikas nuo simptomų pradžios iki gydymo pradžios buvo trumpesnis ir jaunesnio amžiaus rūkantiems ligoniams ŽANP buvo dažnesnis.

8 pav. Neurologinės būklės pokytis po 2 val. po IVT ir funkcinė būklė po 3 mėn.



mRS –modifikuota Rankino skalė, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, IVT – intraveninė trombolizė

3.5. Skirtingą klinikinę baigtį lemiantys prognoziniai veiksniai

Viena iš darbo užduočių buvo nustatyti geros ir blogos baigties po 3 mėn. prognoziniai veiksniai. Tai yra labai svarbu atrenkant ligonius gydymui bei numatant tolesnio gydymo taktiką. Prognoziniai veiksniai nustatyti buvo naudojama laipsniška (angl. *Stepwise*) logistinės regresijos analizė (*Forward Wald*).

Atliekant laipsnišką regresinę analizę nuliu buvo žymėta gera baigtis (mRS 0–1 balas), vienetu – bloga baigtis (mRS 2–6). Į regresinę analizę buvo įtraukti kintamieji, analizuojami mūsų darbe ir galintys turėti įtaką klinicinei baigčiai. Kadangi svarbu baigties prognozavimas iki pradedant gydymą, į regresinę analizę buvo įtraukiami kintamieji, atspindintys ligonio būklę iki gydymo.

23 lentelė. Skirtingų amžiaus grupių su ir be ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo ligonių klinikiniai rodikliai

Rodiklis		Ligoniai ≥ 80 m.		p*	Ligoniai < 80 m.		p*
		ŽANP (+)	ŽANP (-)		ŽANP (+)	ŽANP (-)	
Neurologinė būklė pagal NIHSS atvykus, balai	m \pm SN	16 \pm 4	16 \pm 5	0,968	15 \pm 6	14 \pm 5	0,529
	M (IQR)	14 (13–21)	16 (12–21)		14 (11–18)	14 (10–19)	
Sistolinis AKS atvykus, mmHg	m \pm SN	162 \pm 18	157 \pm 23	0,660	149 \pm 21	151 \pm 22	0,761
Diastolinis AKS atvykus, mmHg	m \pm SN	87 \pm 12	84 \pm 12	0,780	88 \pm 12	86 \pm 13	0,137
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios, min.	m \pm SN	150 \pm 68	136 \pm 29	0,842	132 \pm 44	152 \pm 43	0,007
	M (IQR)	135 (88–220)	128 (113–159)		130 (101–167)	150 (120–171)	
Ūmi išemija galvos smegenų KT atvykus	%	0	0	-	16,5	0,0	0,10

Simptominės VSA hiperdensinis signalas	%	20	37,5	0,624	33,0	30,8	0,161
Antiagregantų vartojimas iki insulto	%	60,0	37,5	0,611	16,2	17,3	1,0

m – vidurkis, M – mediana, SN – standartinis nuokrypis, AKS – arterinis kraujospūdis, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, KT – kompiuterinė tomografija, IQR – 25 % ir 75 % kvartiliai, VSA – vidurinė smegenų arterija

* naudotas Mano ir Vitnio testas

Į regresinę analizę nebuvo įtraukiami vaistai, vartojami iki ligos. Tai paaiškinama tuo, kad tai pačiai vaistų grupei priklauso skirtingi vaistai, jie vartojami skirtingomis dozėmis. Taip pat pažymėtina, kad galima vaistų sąveika. Atskirai nebuvo įtraukiami laikas nuo ligos pradžios iki atvykimo į ligoninę ir laikas nuo atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios. Šių kintamųjų neįtraukėme, nes jie priklausomi nuo laiko nuo susirgimo pradžios iki gydymo pradžios. Taigi į regresinę analizę buvo įtraukti šie kintamieji:

1. PAH.
2. Cukrinis diabetas.
3. Buvęs insultas.
4. Prieširdžių virpėjimas.
5. Rūkymas.
6. Širdies nepakankamumas.
7. Amžius.
8. Lytis.
9. Laikas nuo susirgimo iki gydymo pradžios.
10. Glikemija atvykus.
11. Ankstyvieji išemijos požymiai natyvinėje galvos smegenų KT.

12. Simptominės VSA hiperdensinis signalas natyvinėje galvos smegenų KT.

13. AKS atvykus.

14. Neurologinė būklė atvykus pagal NIHSS.

Koduoiant nominaliuosius kintamuosius, vienetu buvo koduojamas teigiamas požymis, nuliu – neigiamas požymis. Logistinės regresinės analizės rezultatai pateikiami 24 lentelėje. Kadangi vėliau bus aptariami ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognoziniai veiksniai, atskiroje lentelėje pateikiami ir geros baigties po 3 mėn. prognoziniai veiksniai. Jiems nustatyti buvo naudojama ta pati regresinė analizė, įtraukiant tuos pačius kintamuosius. Tik šiuo atveju nuliu buvo koduojama bloga baigtis, o vienetu – gera. Rezultatai pateikiami 25 lentelėje.

Rezultatų analizė rodo, kad didesnė glikemija, sunkesnė pradinė neurologinė būklė ir vyresnis amžius turi teigiamą prognozinę reikšmę blogai baigčiai po 3 mėn. Analizuojant gautus duomenis pastebėta, kad laikas nuo susirgimo pradžios iki gydymo pradžios neturi prognozinės reikšmės baigčiai. Vienas paaiškinimų gali būti toks: šis rodiklis iš dalies yra subjektyvus ir gali būti ne visai tikslus. Tikėtina, kad turint didesnę imtį šis kintamasis galėtų tapti reikšmingu prognozinio veiksnio. Bandytas suskirstyti laiką nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios į kelis intervalus (0–90 min., 91–180 min., 181–270 min.) regresinės analizės rezultatų nepakeitė. Šiuo atveju galimas paaiškinimas, kad didžiajai ligonių daliai IVT buvo atlikta per 91–180 min. nuo simptomų atsiradimo pradžios, todėl imtis yra nepakankama.

24 lentelė. Blogos baigties po 3 mėn. prognoziniai veiksniai

Modelio chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus (p)	Nagelkerke R ² determinacijos koeficientas	Teisingos klasifikacijos procentas	Požymis	p	Exp (B)	95 % PI	
						Apatinė riba	Viršutinė riba
<0,001	0,320	71,7	Amžius	0,009	1,046	1,011	1,082
			Glikemija atvykus	0,012	1,367	1,070	1,747
			Pradinė neurologinė būklė	<0,001	1,229	1,127	1,339
			Konstanta	<0,001	0,001		

PI – pasikliautinis intervalas

Kadangi šiuo metu yra pasiūlyti keli baigties prognoziniai modeliai, darbe patikrinome jų tinkamumą mūsų tiriamiesiems ligoniams. Buvo patikrinti 2 modeliai: DRAGON ir iScore. Tam buvo naudotas ROC kreivės metodas ir vertintas plotas po kreive. Kuo didesnis plotas po kreive, tuo tikslesnis prognozinis modelis. Prognozių modelių tikslumas parodytas 9 pav. ir 10 pav.

25 lentelė. Geros baigties po 3 mėn. prognoziniai veiksniai

Modelio chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus (p)	Nagelkerke R ² determinacijos koeficientas	Teisingos klasifikacijos procentas	Požymis	p	Exp (B)	95 % PI	
						Apatinė riba	Viršutinė riba
<0,001	0,320	71,7	Amžius	0,009	0,956	0,924	0,989
			Glikemija atvykus	0,012	0,731	0,572	0,935
			Pradinė neurologinė būklė	<0,001	0,814	0,747	0,887
			Konstanta	<0,001	0,001		

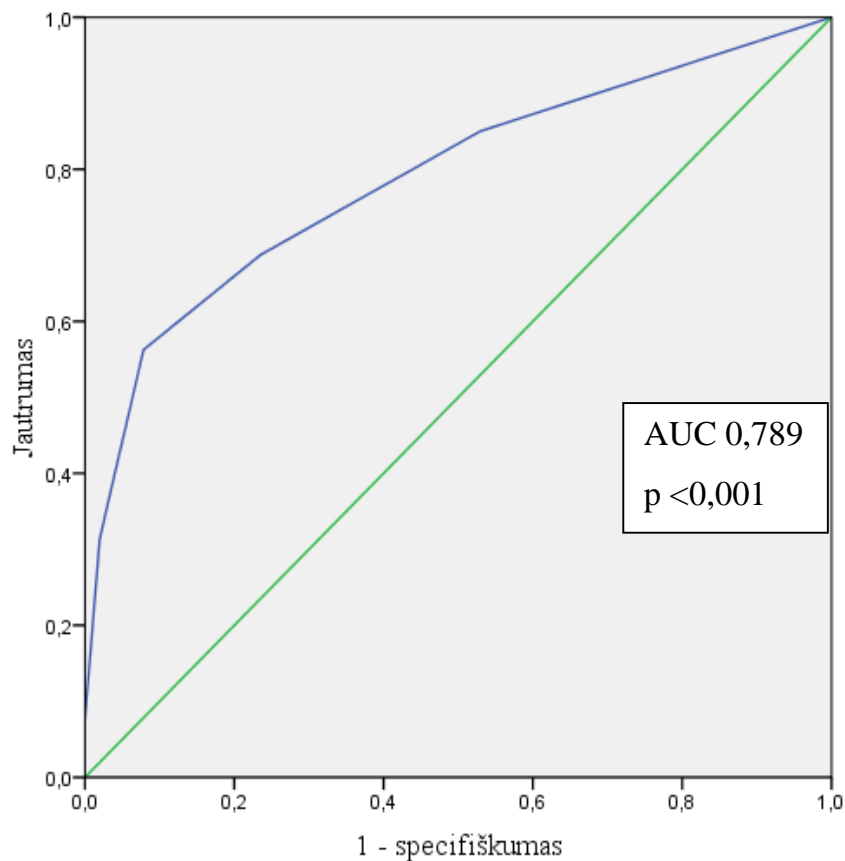
PI – pasikliautinis intervalas

Lyginant mūsų gautus prognozinis veiksnis su DRAGON modelyje naudojamais kintamaisiais pastebima, kad mūsų imčiai ankstyvi pakitimai galvos smegenų KT, neįgalumas iki insulto, laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios neturi prognozinės reikšmės. Siekiant įvertinti likusių kintamųjų prognozinę vertę mūsų tiriamiesiems, ROC kreivės metodu buvo atlikta papildoma analizė atskirai kiekvieno kintamojo: glikemijos atvykus, pradinės neurologinės būklės pagal NIHSS ir amžiaus (11, 12, 13 pav.). Kadangi DRAGON prognoziniam modelyje glikemijos riba nurodyta 8 mmol/l, buvo

paskaičiuotas Judeno (angl. *Jouden's*) indeksas, nurodantis kintamojo kritinę reikšmę.

Mūsų skaičiavimais, didžiausia Judeno indekso reikšmė gauta esant glikemijai 6,4 mmol/l, todėl nuspręsta pakeisti DRAGON modelį ir nustatyti glikemijos ribą 6,4 mmol/l; t. y. glikemijos reikšmė $\leq 6,4$ mmol/l būtų koduojama nuliu, o $\geq 6,5$ –vienetu. Perskaičiavus plotą po kreive po atliktų pakeitimų, jis gautas 0,801, $p < 0,001$ (14 pav.). Tai rodo, kad koreguotas DRAGON prognozinis modelis labiau tinka mūsų tiriamiems ligoniams.

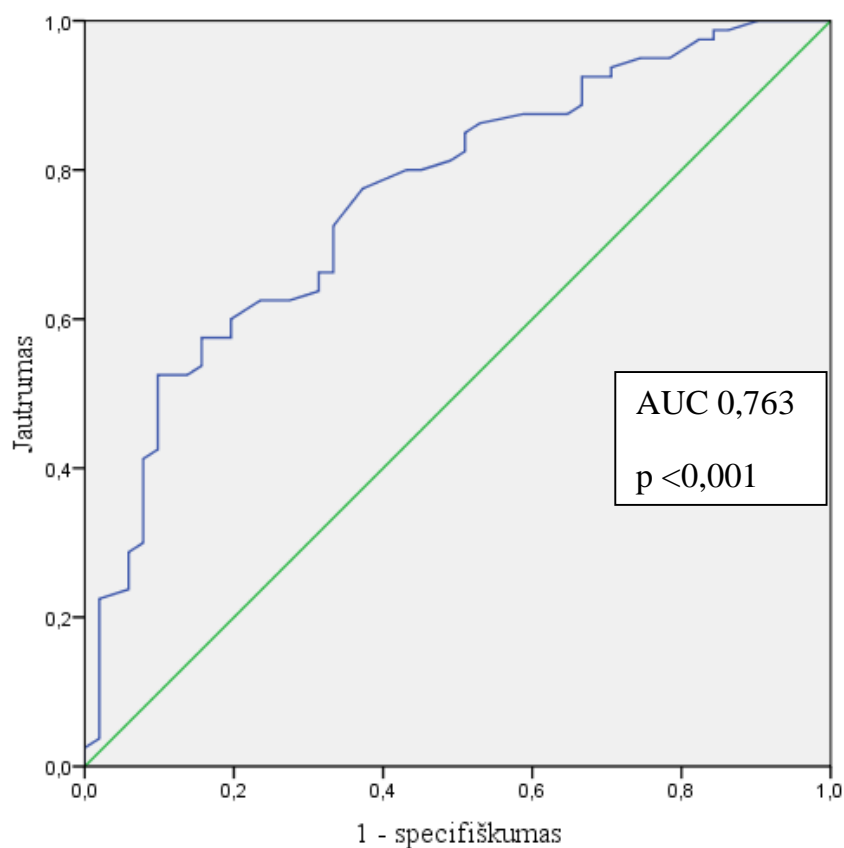
9 pav. DRAGON prognozinio modelio tikslumas



AUC – plotas po kreive

Analizuojant gautus rezultatus nustatyta, kad mūsų tiriamiesiems tik pradinės neurologinės būklė sunkumas, amžius ir gliukozės koncentracija kraujyje atvykus turi prognozinę reikšmę baigčiai.

10 pav. iScore prognozinio modelio tikslumas



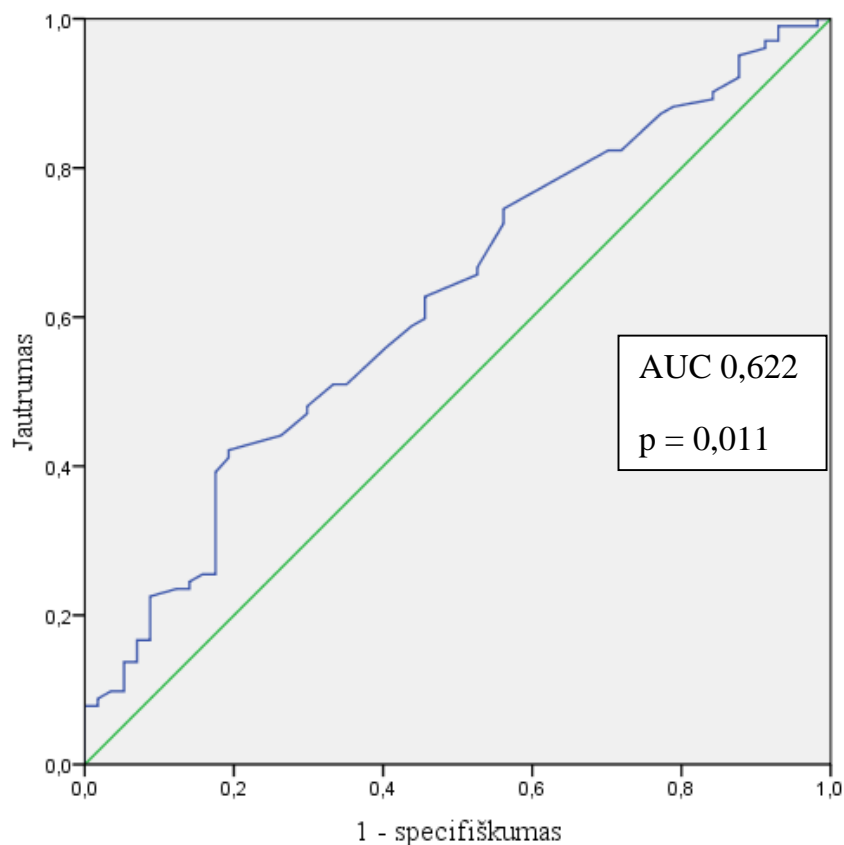
AUC – plotas po kreive

Todėl bandyta sukurti naują prognozinį modelį, į jį įtraukiant tik mūsų tiriamiesiems reikšmingus kintamuosius. Baigties prognozei apskaičiuoti kiekybiniai kintamieji (amžius, gliukozės koncentracija ir neurologinės būklės sunkumas pagal NIHSS) pakeisti nominaliaisiais kintamaisiais remiantis tokiu principu:

1. Amžius iki 65 metų koduojamas nulių, 65 metų ir daugiau – vienetu;
2. Gliukozės koncentracija kraujyje iki 6,5 mmol/l koduojama nulių, 6,5 mmol/l ir daugiau – vienetu;
3. Pradinė neurologinė būklė pagal NIHSS iki 16 balų koduojamu nulių, 16 ir daugiau balų – vienetu.

Šitos ribos buvo apskaičiuotos naudojant Judeno indeksą; ties šiomis reikšmėmis jis buvo didžiausias.

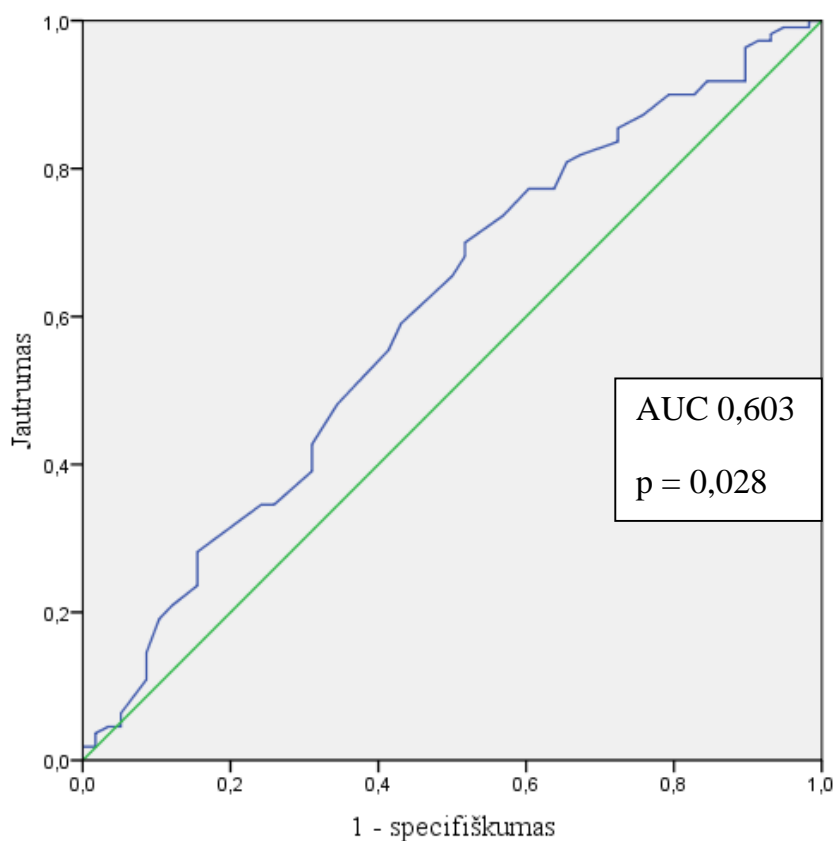
11 pav. Glikemijos prognozinių reikšmės tikslumas



AUC – plotas po kreive

Atlikus minėtus pakeitimus buvo pakartotinai atlikta logistinės regresijos analizė, siekiant nustatyti šių ribų reikšmingumą 3 mėn. baigčiai. Regresinės analizės rezultatai pateikiami 26 lentelėje. Kaip iš jos matyti, visi kintamieji yra reikšmingi 3 mėn. baigčiai. Taip pat matyti, kad jų prognozinė vertė skiriasi, ir tai atspindi šansų santykio reikšmę. Prognoziniam modeliui sukurti kiekvieno prognozinio veiksnio reikšmė paversta balais. Tai padaryta atsižvelgiant į beta koeficientą ir šansų santykio dydį pagal pasiūlytas taisykles [184]. Taigi pradinis neurologinis deficitas iki 16 balų koduojama nuli, 16 ir daugiau – 4 balais, gliukozės koncentracija kraujyje iki 6,5 mmol/l koduojama nuli, 6,5 ir daugiau – 3 balais, amžius iki 65 metų – 0 balų, 65 metai ir daugiau – 3 balais.

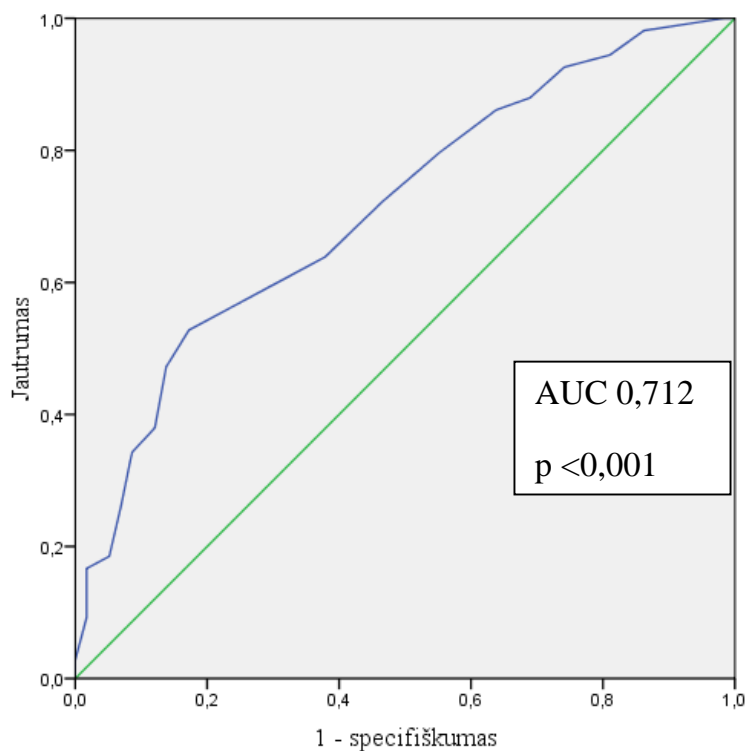
12 pav. Amžiaus prognozinės reikšmės tikslumas



AUC – plotas po kreive

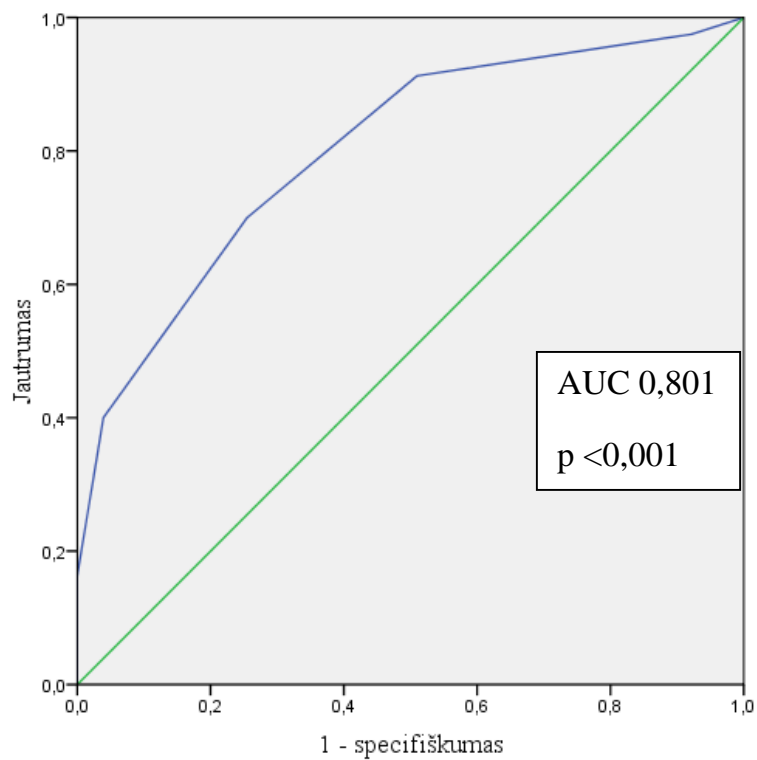
Taigi, mažiausias skaičius yra 0, o didžiausias – 10. Galimi deriniai pateikiami 27 lentelėje, o 15 pav. – geros (mRS 0–1), blogos (mRS 2–5) baigties ir mirties (mRS 6) rizika priklausomai nuo suminio balo. Siekiant patikrinti sukurto modelio patikimumą naudotas ROC kreivės metodas, apskaičiuojant plotą po kreive bei jo patikimumą (16 pav.). Gautas rezultatas rodo, kad plotas po kreive (AUC) yra 0,780 ($p < 0,001$). Vadinasi, gautas modelis yra pakankamai tikslus ir savo patikimumu nesiskiria nuo kitų metodų. Jo privalumas yra tas, kad jame naudojami mūsų tiriamiems ligoniams apskaičiuoti prognoziniai veiksniai, pats metodas yra trumpas ir lengvai pritaikomas kasdienėje klinikinėje praktikoje.

13 pav. Pradinės neurologinės būklės prognozinių reikšmės tikslumas



AUC – plotas po kreive

14 pav. Koreguoto DRAGON prognozinio modelio tikslumas



AUC – plotas po kreive

26 lentelė. Blogos baigties po 3 mėn. amžiaus, glikemijos ir pradinės neurologinės būklės kategorijų prognozinė reikšmė

Modelio chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus (p)	Nagelkerke R ² determinacijos koeficientas	Teisingos klasifikacijos procentas	Požymis	B	p	Exp (B)	95 % PI	
							Apatinė riba	Viršutinė riba
<0,001	0,324	73,2	Amžius ≥ 65 m.	1,096	0,008	2,993	1,339	6,691
			Glikemija atvykus $\geq 6,5$ mmol/l	1,393	0,001	4,027	1,723	9,409
			Pradinė neurologinė būklė pagal NIHSS ≥ 16 balų	2,168	<0,001	8,739	3,557	21,467
			Konstanta	-1,256	0,002	0,285		

NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė

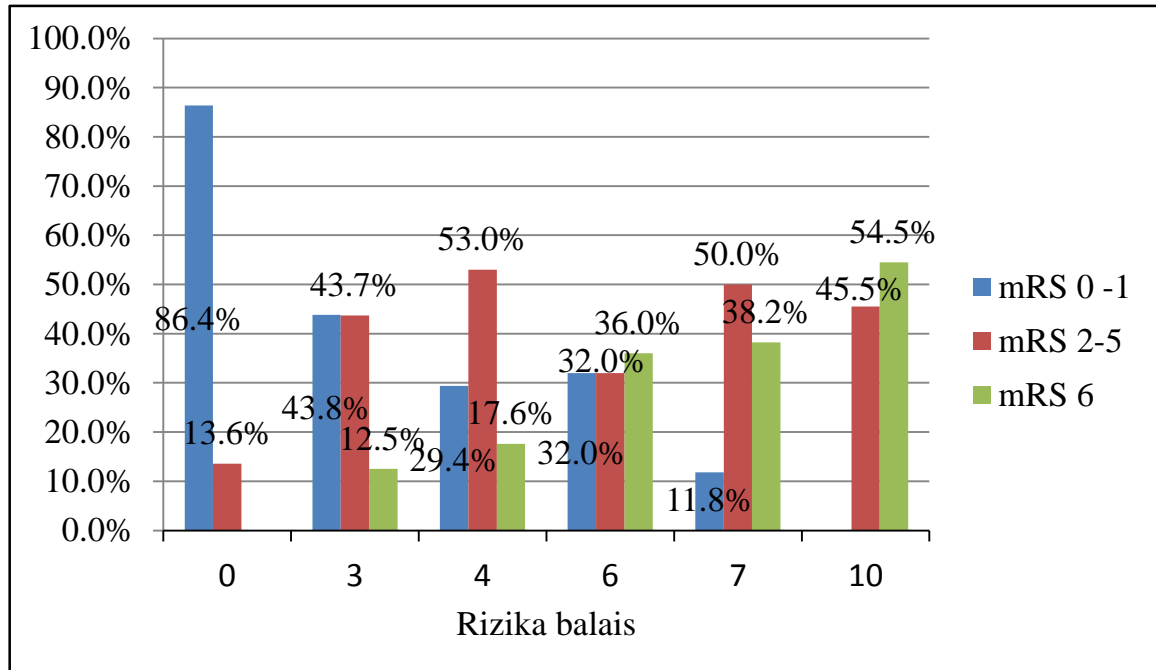
27 lentelė. Baigties po 3 mėn. prognozzinių veiksnių galimi deriniai

Rodiklis	Balas	Rodiklis	Balas	Rodiklis	Balas	Balų suma
Amžius <65 m.	0	Glikemija <6,5 mmol/l	0	Neurologinės būklės sunkumas <16 balų pagal NIHSS	0	0

Amžius <65 m.	0	Glikemija <6,5 mmol/l	0	Neurologinės būklės sunkumas ≥ 16 balų pagal NIHSS	4	4
Amžius <65 m.	0	Glikemija $\geq 6,5$ mmol/l	3	Neurologinės būklės sunkumas <16 balų pagal NIHSS	0	3
Amžius <65 m.	0	Glikemija $\geq 6,5$ mmol/l	3	Neurologinės būklės sunkumas ≥ 16 balų pagal NIHSS	4	7
Amžius ≥ 65 m.	3	Glikemija <6,5 mmol/l	0	Neurologinės būklės sunkumas <16 balų pagal NIHSS	0	3
Amžius ≥ 65 m.	3	Glikemija $\geq 6,5$ mmol/l	3	Neurologinės būklės sunkumas <16 balų pagal NIHSS	0	6
Amžius ≥ 65 m.	3	Glikemija <6,5 mmol/l	0	Neurologinės būklės sunkumas ≥ 16 balų pagal NIHSS	4	7
Amžius ≥ 65 m.	3	Glikemija $\geq 6,5$ mmol/l	3	Neurologinės būklės sunkumas ≥ 16 balų pagal NIHSS	4	10
Amžius ≥ 65 m.	3	Glikemija $\geq 6,5$ mmol/l	3	Neurologinės būklės sunkumas <16 balų pagal NIHSS	0	6
Amžius <64 m.	0	Glikemija <6,5 mmol/l	0	Neurologinės būklės sunkumas ≥ 16 balų pagal NIHSS	4	4

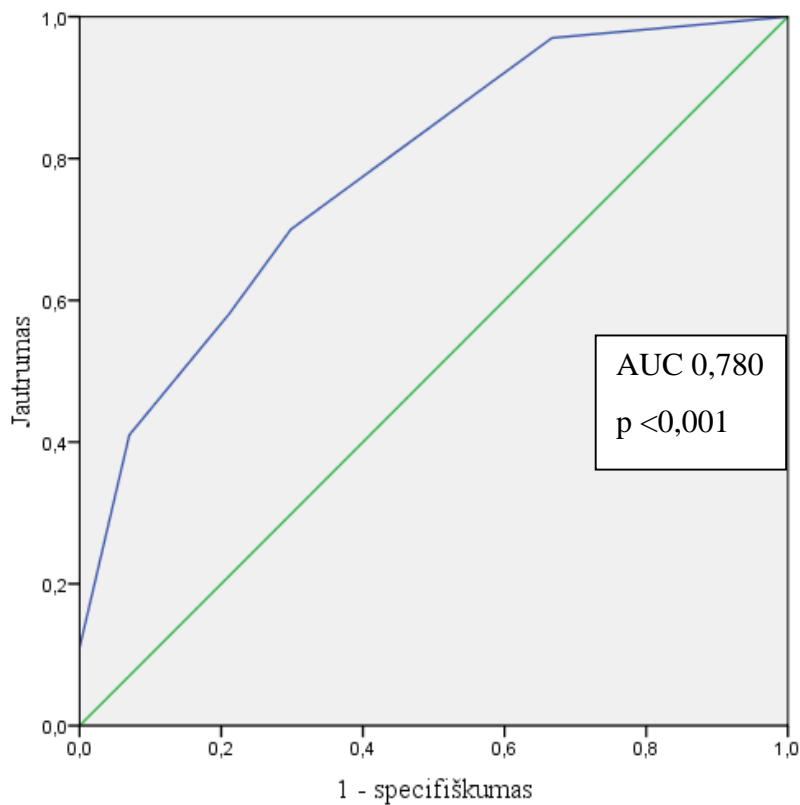
NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė

15 pav. Baigčių po 3 mėn. prognozė priklausomai nuo prognozinių veiksnių derinio



mRS – modifikuota Rankino skalė

16 pav. Baigties po 3 mėn. siūlomo prognozinio modelio tikslumas



AUC – plotas po kreive

3.6. Ženklaus ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognoziniai veiksniai

Kaip jau buvo parodyta, ŽANP turi vidutinio silpnumo atvirkštinę koreliaciją su funkcinė baigtimi po 3 mėn. Kadangi aktyvus insulto gydymas, ypač endovaskulinis, galimas tik pirmomis insulto valandomis, todėl labai svarbu nustatyti ŽANP prognozinis veiksniai. Tai leistų ligoniams, turintiems mažiau pagerėjimo šansų, jau pradiniam gydymo etape planuoti agresyvesnę gydymo taktiką.

Prognoziniais veiksniais nustatyti buvo naudojama laipsniška (angl. *Stepwise*) logistinės regresijos analizė (*Forward Wald*).

Atliekant laipsnišką regresinę analizę vienetu buvo žymėtas ŽANP (po 2 val. nuo IVT pradžios neurologinės būklės pagerėjimas pagal NIHSS 4 balais ir daugiau arba NIHSS 0–1 balas), nuliu – jo nebuvimas. Į regresinę analizę buvo įtraukti kintamieji, analizuojami mūsų darbe ir galintys turėti įtakos klinikinei baigčiai. Kadangi neurologinio pagerėjimo prognozavimas svarbus iki pradėjus gydymą, į regresinę analizę buvo įtraukiami kintamieji, atspindintys ligonio būklę iki gydymo. Iš vaistų, vartojamų iki ligos, į regresinę analizę buvo įtraukti tik antiagregantai. Kiti vaistai nebuvo įtraukiami todėl, kad buvo vartojami labai skirtingi vaistai, skirtingomis dozėmis.

Taip pat pažymėtina, kad galima vaistų sąveika. Atskirai nebuvo įtraukiami laikas nuo ligos pradžios iki atvykimo į ligoninę ir laikas nuo atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios, nes jie yra priklausomi nuo laiko nuo susirgimo pradžios iki gydymo pradžios. Taigi, į regresinę analizę buvo įtraukti šie kintamieji:

1. PAH.
2. Cukrinis diabetas.
3. Buvęs insultas.
4. Prieširdžių virpėjimas.
5. Rūkymas.
6. Širdies nepakankamumas.

7. Amžius.
8. Lytis.
9. Laikas nuo susirgimo iki gydymo pradžios.
10. Glikemija atvykus.
11. Ankstyvieji išemijos požymiai natyvinėje galvos smegenų KT.
12. Simptominės VSA hiperdensinis signalas natyvinėje galvos smegenų KT.
13. AKS atvykus.
14. Neurologinė būklė atvykus pagal NIHSS.
15. Antiagregantų vartojimas.

Koduojant nominaliuosius kintamuosius vienetu buvo koduojamas teigiamas požymis, nuliu – neigiamas požymis. Gauti logistinės regresijos analizės rezultatai pateikiami 28 lentelėje.

Analizuojant duomenis pastebima, kad ilgėjant laikui nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo šansai mažėja, tačiau tas poveikis yra minimalus (ŠS 0,991, 95 % PI 0,983–0,998). Kitas veiksnys, mažinantys ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo šansus, yra glikemija atvykus. Iš gautų duomenų nustatoma, kad padidėjus gliukozės koncentracijai 1 mmol/l neurologinio pagerėjimo šansai sumažėja 0,767 karto.

Taip pat analizuojant regresinės analizės rezultatus matoma, kad teisingai suklasifikuoti pavyko tik 66,9 % visų ligonių, o determinacijos koeficientas R^2 yra pakankamai mažas (0,110). Siekiant patikslinti regresinės analizės rezultatus, buvo įvestas papildomas kintamasis – savarankiškumas kasdienėje veikloje iki insulto (mRS 0–2). Regresinės analizės rezultatai pateikiami 29 lentelėje.

Analizuojant gautus duomenis matyti, kad įtraukus papildomą kintamąjį determinacijos koeficientas R^2 padidėjo iki 0,157, o teisingai suklasifikuotų ligonių procentas padidėjo iki 70,4. Tai rodo, kad antrasis logistinės regresijos modelis yra tikslesnis negu pirmasis. Analizuojant kintamųjų įtaką ŽANP pastebima, kad taikant naująjį modelį laikas nuo ligos pradžios iki gydymo pradžios nebėra reikšmingas prognozinis veiksnys.

28 lentelė. Ženklaus ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognoziniai veiksniai

Modelio chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus (p)	Nagelkerke R ² determinacijos koeficientas	Teisingos klasifikacijos procentas	Požymis	p	Exp (B)	95 % PI	
						Apatinė riba	Viršutinė riba
0,003	0,110	66,9	Laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios	0,019	0,991	0,983	0,998
			Glikemija atvykus	0,011	0,767	0,626	0,940
			Konstanta	0,002	12,718		

PI – pasikliautinis intervalas

Pritaikius naująjį modelį, atsirado du papildomi kintamieji, kurie veikia ženklaus ankstyvo neurologinio pagerėjimo šansus. Arterinė hipertenzija, kaip ir didesnė glikemija atvykus, mažina ŽANP tikimybę (ŠS 0,43, 95 % PI 0,210–0,881). Prieširdžių virpėjimas didina ženklaus ankstyvo neurologinio pagerėjimo tikimybę (ŠS 2,177, 95 % PI 1,018–4,655). Toks rezultatas atrodo labai įdomiai, nes įprasta manyti, kad prieširdžių virpėjimas blogina geros baigties tikimybę, ir tai bus aptarta vėliau.

29 lentelė. Ženklaus ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognoziniai veiksniai (II variantas)

Modelio chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus (p)	Nagelkerke R ² determinacijos koeficientas	Teisingos klasifikacijos procentas	Požymis	p	Exp (B)	95 % PI	
						Apatinė riba	Viršutinė riba
<0,001	0,157	70,4	Arterinė hipertenzija	0,021	0,430	0,210	0,881
			Glikemija atvykus	0,008	0,737	0,587	0,924
			Prieširdžių virpėjimas	0,045	2,177	1,018	4,655
			Konstanta	<0,017	6,151		

PI – pasikliautinis intervalas

Lyginant ŽANP ir geros baigties po 3 mėn. prognozinis veiksniai (30 lentelė), pastebima, kad jie yra skirtingi, išskyrus glikemiją.

Vienas galimų paaiškinimų yra tai, kad ilgalaikio sveikimo prognozę lemia ne tik ankstyvas pagerėjimas, bet ir kitos gretutinės medicininės būklės, susijusios su ūminiu insultu (infekcinės, tromboembolinės komplikacijos ir kt.) arba susijusios su vėlesnio laikotarpio galimomis komplikacijomis (pakartotinis insultas, kitos ūminės kraujagyslinės ligos ir kt.). Darbo rezultatai rodo, kad tiriamųjų miršties priežastimis buvo ne tik ūminis insultas arba simptominė ISK, bet ir miokardo infarktas, pneumonija, plaučių arterijos tromboembolija. Keli ligoniai mirė jau grįžę iš ligoninės dėl pakartotinio insulto. Nėra duomenų, kiek ligonių po IVT sirgo pneumonija arba kitomis infekcinėmis komplikacijomis, kurios nesukėlė letalios baigties. Dar vienas svarbus aspektas – reabilitacinio

gydymo prieinamumas po ūminio insulto. Tikėtina, kad vyresnio amžiaus ir sunkesnės būklės ligoniams neprieinamas tokios apimties reabilitacinis gydymas, kaip jaunesnio amžiaus ir turintiems mažesnę neurologinę negalią.

30 lentelė. Geros baigties po 3 mėn. ir ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognozinių veiksnių palyginimas

Prognozinis veiksnys	Bloga baigtis			Ženklus ankstyvas neurologinis pagerėjimas		
	P	Exp (B)	95 % PI	P	Exp (B)	95 % PI
Amžius	0,013	0,948	0,909– 0,989	0,108	-	-
Glikemija atvykus	0,003	0,629	0,460– 0,858	0,008	0,737	0,587– 0,924
PAH	0,241	-	-	0,021	0,430	0,210– 0,881
Prieširdžių virpėjimas	0,243	-	-	0,045	2,177	1,018– 4,655
Pradinė neurologinė būklė	<0,001	0,835	0,763– 0,914	0,770	-	-

PI – pasikliautinis intervalas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija

4. Rezultatų aptarimas

Darbe nagrinėjome ligonių, patyrusių ūminį išeminį insultą ir gydytų IVT, neurologinę būklę, demografinius rodiklius, rizikos veiksnius susirgimo metu ir baigtį praėjus 3 mėnesiams nuo ligos pradžios. Išanalizuoti veiksniai, turintys įtaką neurologinės būklės pasikeitimui, ir nustatyti prognoziniai veiksniai, lemiantys gerą baigtį ir ženklų ankstyvą neurologinės būklės pagerėjimą. Remiantis gautais rezultatais pasiūlyta originali geros baigties po 3 mėn. prognozė, kuri gali būti taikoma kasdienėje klinikinėje praktikoje.

4.1. Tyrimo dalyvių charakteristikos

Tyrimo imtį sudarė 206 ligoniai, patyrę ūminį išeminį insultą ir gydyti IVT metodu. Iš visų tiriamųjų 13,1 % ligonių amžius buvo 80 metų ir daugiau. Vyresnio amžiaus ligoniai sudarė palyginti nedidelę dalį tiriamų ligonių, tačiau tai gali būti paaiškinta keliais aspektais. Pirmiausia, vyresnis kaip 80 metų amžius pagal iki šiol vaisto gamintojo galiojančias rekomendacijas laikomas IVT kontraindikacija. Nors pagal šiuo metu Lietuvoje ir Europos Sąjungos šalyse galiojančias ūminio insulto gydymo rekomendacijas vyresnis amžius nėra IVT kontraindikacija [170, 179], tačiau iki šiol tai yra labai diskutuotinas klausimas, ir daliai ligonių ji nėra taikoma būtent dėl amžiaus. Tai iš dalies rodo ir Lietuvoje atliktas tyrimas, kuriame nustatyta, kad 21 % ligonių IVT neatlikta būtent dėl vyresnio amžiaus [181]. Kita priežastis gali būti siejama su visuomenės požiūriu į vyresnio amžiaus žmones ir tokie ligoniai tiesiog laiku nepatenka į specializuotas gydymo įstaigas, kur taikoma IVT. Taip pat tikėtina, kad vyresnio amžiaus ligoniai turi sunkią gretutinę patologiją, dėl kurios jų funkcinė būklė jau iki insulto yra bloga arba IVT dėl jos kontraindikuojama. Visgi palyginus su pastaraisiais metais kitose šalyse atliktais tyrimais, kuriuose vyresnio amžiaus ligoniai sudaro iki 5,4–8,6 % visų ligonių, gydytų IVT [185, 186], mūsų imtyje vyresnio amžiaus ligoniams IVT buvo taikoma gana dažnai.

Mūsų imtyje vyrai sudarė iki 50 % ligonių, gydytų IVT. Kitų tyrimų duomenimis, vyrai sudaro iki 60 % ligonių, gydytų IVT [101, 147]. Tokio skirtumo priežastis nėra visai aiški, galbūt vyrams IVT rečiau taikoma dėl jų

sunkios gretutinės patologijos arba kad jie pavėluotai atvyksta į ligoninę. Tarp mūsų tirtų ligonių PV turėjo 30 % ligonių, cukriniu diabetu sirgo 11,7 % ligonių, PAH – 66,3 % ligonių. Iš mūsų tiriamųjų 14,6 % ligonių buvo rūkaliai, 13,2 % ligonių persirgo išeminiu insultu ir 14,3 % turėjo lėtinį širdies nepakankamumą. Beveik pusė ligonių (46,6 %) turėjo du ir daugiau nustatytų rizikos veiksnių. Palyginti su kitais tyrimais, mūsų ligoniai dažniau turėjo PV, lėtinį širdies nepakankamumą, kiek dažniau sirgo PAH, tačiau rečiau sirgo cukriniu diabetu [147]. Atkreiptinas dėmesys, kad mūsų tirtų ligonių neurologinis deficitas pagal NIHSS atvykus buvo 14,7 balo, o 25 % ligonių atvykę turėjo sunkų neurologinį deficitą (19 ir daugiau balų pagal NIHSS). Nors pirmuose tarptautiniuose tyrimuose trombolize gydytų ligonių pradinis vidutinis neurologinis deficitas buvo panašus (14 balų pagal NIHSS) [34], tačiau vėliau atliktuose tyrimuose jis buvo daug mažesnis (8 balai pagal NIHSS) [4]. Tai yra labai svarbu lyginant mūsų tyrime gautus rezultatus su kitų tyrimų rezultatais. Taip pat galima paminėti, kad Lietuvoje gyvenantys ligoniai nedalyvavo nė viename tyrime, kuriame buvo vertinamas IVT efektyvumas ligoniams, ištiktiems ūminio išeminio insulto.

Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki IVT pradžios buvo 144 min., nuo atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios – 65 min. Labai panašūs rodikliai pateikiami ir kituose tyrimuose. Detaliau analizuojant logistinius rodiklius pastebėta, kad tik 15,5 % ligonių IVT buvo taikyta, kai laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios buvo 3–4,5 val. Tai aiškinama tuo, kad nors 2008 m. atlikti ir publikuoti tyrimai įrodė, kad IVT lieka efektyvus ir saugus gydymo metodas praėjus 3–4,5 val. nuo ligos pradžios, tik 2012 m. buvo pakeistos Lietuvoje oficialiai galiojančios ūminio insulto gydymo rekomendacijos, o į mūsų tyrimą dauguma ligonių buvo įtraukta jau iki to laiko. Iki to laiko tokiems ligoniams IVT taikymas buvo laikomas kaip IVT protokolo pažeidimas ir priklausė nuo gydytojo sprendimo. Būtina paminėti, kad tik 10 % ligonių IVT buvo pradėta praėjus 90 min. ir mažiau nuo simptomų atsiradimo pradžios, nors kituose tyrimuose tokių ligonių dalis siekia iki 29 % [187].

Gera baigtis (mRS 0–1) po 3 mėn. buvo nustatyta 34,5 % ligonių. Panašūs rodikliai pateikiami ir kituose tyrimuose. Kita vertus, 3 mėn. mirtingumas mūsų

tyrime buvo 24 %. Tai gerokai didesnis rodiklis, palyginti su kitais tyrimais, kuriuose jis yra apie 12–19 %. Mūsų duomenimis, pagrindinė mirties priežastis buvo ūminis išeminis insultas, kurio dažnis tarp mirtingumo priežasčių sudaro apie 40 %. Intrasmegeninės kraujosruvos nulemtas mirtingumas sudarė 2,3 %, o tarp visų mirtingumo priežasčių – 10 %. Panašūs rodikliai pateikiami ir kituose tyrimuose. Prieš aptariant didelio mirtingumo priežastis reikia paminėti, kad mūsų tyrime funkcinė būklė po 3 mėn. buvo vertinta tik 168 ligoniams ir tai sudarė 81,6 % į tyrimą įtrauktų ligonių. Nors „prarastų“ ligonių procentas yra gana didelis, tačiau tam yra keli paaiškinimai. Pirmiausia, dalis ligonių, kuriems buvo atlikta IVT, buvo ne vietos gyventojai ir pasibaigus stacionariniam gydymui jie buvo nepasiekiami. Kita priežastis yra susijusi su etine problema – giminės tiesiog nenorėjo aptarti ligonių būklės, o kontaktas su pačiu ligoniu buvo negalimas dėl jo neįgalumo. Galiausia, dalis ligonių buvo vieniši ir tolesniam gydymui buvo perkelti į kitas gydymo įstaigas ir vėliau susisiekti su jais nebuvo galimybių. Taigi, galima daryti kelias didelio mirtingumo priežasčių prielaidas. Pirmiausia, atkreiptinas dėmesys, kad simptominių ISK dažnis tarp tiriamųjų buvo 2,3 %, o kituose tyrimuose jis svyruoja apie 1,7 %. Tai galėtų būti viena iš priežasčių, tačiau dėl mažo absoliutaus skaičiaus (4 ligoniai) išsamesnė analizė negalima. Surinkus didesnę ligonių imtį būtų galima atlikti papildomą analizę, siekiant įvertinti simptominių ISK priežastis ir jų įtaką gydymo baigtims, ir tai būtų esamo darbo tęsia. Kita prielaida – ligonių tolesnis gydymas po stacionarinio gydymo. Tyrimais įrodyta, kad reabilitacinis gydymas yra svarbus siekiant pagerinti insulto baigtį. Labai svarbus ir profilaktinis insulto gydymas, kad būtų galima koreguoti insulto rizikos veiksnius. Mūsų darbe nebuvo analizuotas tolesnis ligonių gydymas, tačiau praktika rodo, kad ūminį insultą patyrę ligoniai dažnai negauna adekvataus reabilitacinio ir (arba) profilaktinio gydymo. Kadangi ligonio stebėjimo periodas yra pakankamai ilgas, šie veiksniai taip pat gali būti reikšmingi kalbant apie didelio mirtingumo priežastis. Tai iš dalies patvirtina ir tas rodiklis, kad gera baigtis po IVT praėjus 3 mėn. yra labai panaši į kituose tyrimuose gautus rezultatus.

Apibendrinant galima daryti išvadas, kad mūsų ligoniai turėjo skirtingą rizikos veiksnių profilį, jų pradinė neurologinė būklė buvo sunkesnė nei kituose tyrimuose dalyvavusių ligonių. Nors mūsų tiriamųjų geros baigties dažnis buvo panašus į kitų tyrimų rezultatus, tačiau būtina atlikti tolesnius tyrimus, siekiant nustatyti didelio mirtingumo priežastis.

4.2. Geros ir blogos insulto baigties ligonių duomenų lyginamoji analizė

Tyrimė gera baigtis buvo apibūdinta kaip funkcinė būklė, įvertinta 0–1 balu pagal mRS skalę po 3 mėn. Toks apibrėžimas dažniausia vartojamas ir kituose tyrimuose, taigi tai leidžia lyginti mūsų ir kitų tyrimų rezultatus. Mūsų tyrimė geros baigties grupės ligoniai buvo jaunesni, gliukozės koncentracija kraujyje atvykus buvo mažesnė, jie rečiau turėjo PV ir jų pradinis neurologinis deficitas buvo mažesnis. Panašius rezultatus pateikia ir kiti autoriai [56, 57, 58, 61, 72, 74]. Diskusiniu klausimu lieka cukrinio diabeto reikšmė insulto baigčiai. Nors yra atliktų tyrimų, rodančių, kad blogos baigties grupėje yra daugiau ligonių, sergančių cukriniu diabetu [58, 59, 60, 61], tačiau pastaruoju metu akcentuojama, kad svarbesnis veiksnys vis dėlto yra ne pats cukrinis diabetas kaip liga, o gliukozės koncentracija kraujyje [188, 189]. Mūsų tyrimė gauti panašūs rezultatai: geros baigties grupėje vidutinė gliukozės koncentracija kraujyje buvo mažesnė, tačiau ligonių, sergančių cukriniu diabetu, procentas buvo panašus abiejose grupėse. Mūsų darbe tarp grupių nebuvo skirtumo pagal lytį; panašius duomenis pateikia ir kiti autoriai [65, 66].

Tyrimo rezultatai parodė, kad geros baigties ligoniams neurologinis deficitas praėjus 24 val. po IVT buvo statistiškai patikimai mažesnis, o neurologinio deficito sumažėjimas buvo statistiškai patikimai didesnis, palyginti su pradiniu. Tai patvirtina ir rasta koreliacija tarp neurologinio deficito sumažėjimo ir insulto baigties. Taip pat gerai paaiškinama ir tai, kad blogos baigties ligonių kontrolinėje galvos smegenų KT po 24 val. gerokai dažniau buvo nustatoma ūminės išemijos zona. Panašius duomenis pateikia ir kiti autoriai [54, 55].

Tyrimo duomenimis, geros baigties ligoniams IVT buvo atliekama dažniau per 180 min. nuo simptomų atsiradimo pradžios. Tai sutampa su literatūroje pateikiamais duomenimis, kad laikas yra labai svarbus geros baigties veiksnys [38]. Mūsų darbe laiko įtaka IVT efektyvumui ir insulto baigčiai bus analizuojama atskirai.

4.3. Laiko nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios analizė

Kaip jau minėta, didžiajai daliai ligonių IVT buvo atlikta per 90–180 min. nuo simptomų atsiradimo pradžios. Laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios priklauso nuo dviejų pagrindinių parametrų: tai laikas nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į specializuotą gydymo įstaigą ir laikas nuo atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios. Pirmasis laikas atspindi visuomenės žinių lygį apie insultą ir ambulatorinės grandies funkcionalumą, o antrasis – gydymo įstaigos darbo organizavimą gydant ligonius, patyrusius ūminį išeminį insultą.

Mūsų duomenimis, vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios buvo 144 min. Kiti autoriai nurodo panašų laiką (135–145 min.) [147, 190], taigi galima teigti, kad mūsų tirti ligoniai atvyko į ligoninę per pakankamai trumpą laiką lyginant su kitais centrais. Kadangi laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki atvykimo į ligoninę priklauso nuo daugelių skirtingų veiksnių ir yra sunkiai veikiamas, darbe pagrindinis dėmesys buvo skiriamas laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios. Šis laikas yra svarbus keliais aspektais. Pirmiausia, jis tiesiogiai priklauso nuo darbo organizavimo pačioje gydymo įstaigoje ir yra vienas iš centro darbo kokybės rodiklių. Antra, jis atspindi gydymo įstaigos neurologų ir kito personalo požiūrį į ūminį insultą bei jos suvokimą kaip neatidėliotinos būklės. Trečia, jis yra lengvai stebimas ir gali būti gana lengvai veikiamas specialių intervencijų. Mūsų duomenimis, vidutinis laikas nuo ligonio atvykimo iki gydymo pradžios buvo 65 min. Didžiajai daliai ligonių IVT buvo pradėta per 31–60 min. (42,1 %) ir 61–90 min. (39,1 %) nuo atvykimo į ligoninę. 8,1 % ligonių IVT buvo pradėta per 30 min. nuo atvykimo į ligoninę. Šie rodikliai rodo, kad IVT gali būti pakankamai greitai atliekama ligoniui atvykus į ligoninę, tačiau dėl tam tikrų priežasčių ji

pradėdama pavėluotai. Kitų autorių darbuose vidutinis laikas nuo atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios svyruoja nuo 45 min. iki 68 min. [191, 192]. Darbe analizuoti veiksniai, darantys įtaką laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios. Darbo metu gauti rezultatai rodo, kad laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki atvykimo į ligoninę yra atvirkščiai proporcingas laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios ir yra nepriklausomas veiksnys. Tai sutampa su kitų autorių duomenimis [193, 194, 195] ir parodo, kad gydytojai, iš jų ir neurologai, nepakankamai vertina insultą kaip skubią situaciją, todėl kasdienėje veikloje turi būti nuolat akcentuojama, kad ilgesnis laikas iki terapinio lango pabaigos negali būti sutapatinamas su IVT pradžios laiku. Kitas mūsų darbe gautas nepriklausomas veiksnys, susijęs su ilgesniu laiku nuo atvykimo iki gydymo pradžios, buvo glikemija atvykus. Kitų autorių darbai neparodė, kad glikemija turi įtakos laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios ir tai reikėtų išanalizuoti detaliau.

Darbe mes nenustatėme, kad laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios priklausytų nuo pradinės neurologinės būklės sunkumo ir ligonio amžiaus. Šitas rezultatas nesutampa su kitų autorių duomenimis ir reikalautų atskiro aptarimo. Dažniausia aiškinama, kad ligoniams, turintiems sunkų neurologinį deficitą, IVT pradėdama vėliau, nes labiau abejojama dėl jos efektyvumo, taip pat galbūt atliekami papildomi tyrimai. Nors naujausi tyrimai rodo, kad ir esant sunkiam neurologiniam deficitui IVT išlieka efektyvus gydymo metodas [196], tačiau tikėtina, kad kasdienėje praktikoje tokiems ligoniams IVT atliekama rečiau. Analizuojant mūsų ligonius, pastebima, kad didžioji jų dalis atvykę turi sunkų neurologinį deficitą. Atsižvelgus į tai, kad mūsų net ir tie ligoniai, kuriems IVT netaikoma, turi sunkesnę neurologinį deficitą, galima daryti prielaidą, kad šis veiksnys nėra labai svarbus kasdienėje praktikoje priimant sprendimą dėl trombolizės taikymo. Taip pat reikia turėti omenyje, kad mūsų imtis nėra labai didelė ir tai gali turėti įtakos statistiniam patikimumui.

Vertinant amžiaus įtaką laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios būtina pabrėžti, kad vyresnis kaip 80 metų amžius yra oficiali kontraindikacija IVT ir tokiems ligoniams IVT atlikimas labai priklauso nuo vietinių įstatymų ir

taisyklių. Kita priežastis, dėl kurios prailgėjo laikas nuo atvykimo iki IVT pradžios, yra IVT efektyvumo ir saugumo problema vyresnio amžiaus ligoniams. Naujausi tyrimai rodo, kad IVT išlieka saugus ir efektyvus gydymo metodas ir vyresnio amžiaus ligoniams [135]. Mūsų abiejuose centruose, kuriuose buvo atliekamas tyrimas, amžius nėra laikoma absoliučia kontraindikacija atlikti IVT. Tai iš dalies gali paaiškinti, kodėl mūsų tyrime ligonio amžius neturėjo įtakos laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios.

Taip pat analizuojant gautus rezultatus reikia paminėti, kad abiejų centrų, kuriuose buvo atliekamas tyrimas, skiriasi infrastruktūra (pvz., atstumas nuo priėmimo skyriaus iki KT kabineto) ir kiek skiriasi darbo organizavimas (ligonių prioritetas, priėmimo skyriaus apkrova ir pan.). Mūsų darbe nebuvo lyginami skirtumai tarp centrų dėl palyginti mažos imties, tačiau planuojant darbo tęstinumą papildomi veiksniai (atstumas tarp priėmimo skyriaus iki KT kabineto, IVT pradžios vieta, skaičius ligonių, gydytų IVT per metus, ir pan.) galėtų būti įtraukti į analizę, siekiant nustatyti veiksnius, lemiančius laiką nuo ligonio atvykimo iki IVT pradžios.

Apibendrinant reikia pažymėti, kad šio tyrimo rezultatas yra labai svarbus praktiniam darbui – jis rodo, kad ne tik turi būti gerinama ligoninių infrastruktūra bei darbo organizavimas, bet ir būtinas pačių neurologų mokymas, siekiant keisti požiūrį į išeminį insultą kaip į labai patologiją, reikalaujančią kuo skubiau pradėti reikalingą gydymą.

4.4. Skirtingo amžiaus ligonių grupių analizė

Tyrimas parodė, kad ligoniams iki 80 metų ir vyresnio amžiaus IVT efektyvumas yra panašus. Kita vertus, mirštamumas yra patikimai didesnis vyresnių nei 80 metų ligonių. Panašūs rezultatai gauti ir kitų autorių tyrimuose. Taip pat nurodoma, kad komplikacijų dažnis, susijęs su IVT, vyresnio amžiaus ligoniams nebuvo didesnis nei jaunesniems ligoniams. Todėl daroma išvada, kad didesnę vyresnių kaip 80 metų ligonių mirštamumą labiau lemia ne pati IVT, o gretutinė patologija ir su IVT nesusijusios komplikacijos [135]. Vadinasi, IVT gali būti saugiai taikomas tokiems ligoniams. Mūsų imtyje

bendras absoliutus komplikacijų skaičius buvo labai mažas, todėl jis nebuvo analizuotas. Tęsiant tyrimą ir esant didesnei ligonių imčiai, gali būti atlikta papildoma komplikacijų analizė.

Mūsų tyrimas įdomus ir tuo, kad jame buvo analizuoti ne tik ligonių iki 80 metų ir vyresnių amžiaus grupės, bet ir tuo, kad ligoniai buvo suskirstyti į kitas amžiaus grupes. Tyrimo rezultatai rodo, kad IVT efektyvumas yra panašus visų trijų amžiaus grupių ligoniams, tačiau matoma labai aiški tendencija, kad gera baigtis dažniau būna ligoniams iki 65 metų amžiaus, o 65–79 metų ir vyresnių kaip 80 metų amžiaus grupėse tokios tendencijos nėra. Tą patį galima pasakyti ir apie mirštamumą, bet šiuo atveju ryški tendencija matoma tarp visų grupių. Gautų rezultatų galimas paaiškinimas susijęs su tuo, kad ligoniai iki 65 metų ir vyresni turi skirtingą kraujagyslinių rizikos veiksnių profilį, o 65–79 metų amžiaus ir vyresnių ligonių jis labai panašus.

Apibendrinus tyrimo rezultatus teigtina, kad IVT išlieka efektyvus ir saugus visų amžiaus grupių ligonių gydymo metodas. Didesnis tiriamųjų ligonių skaičius galbūt leistų nustatyti arba paneigti skirtumą tarp skirtingo amžiaus grupių ir įvertinti kitus IVT saugumo aspektus. Šiuo metu planuojamas daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvautų visi Lietuvos ligoniai, patyrę ūminį išeminį insultą ir gydyti IVT metodu. Galima manyti, kad tyrimo rezultatai leis pateikti atsakymus į minėtus klausimus.

4.5. Skirtingos klinikinės baigties prognoziniai veiksniai

Baigties prognozavimas yra labai svarbus kasdienėje klinikinėje praktikoje. Tobulėjant medicininėms technologijoms ir atsirandant naujiems gydymo būdams (pvz., mechaninė trombektomija) baigties prognozavimas leidžia iki gydymo pradžios numatyti ligonius, kuriems galbūt reikės papildomo ištyrimo ir (arba) gydymo. Šiuo metu ūminį insultą vis dažniau gydo skirtingų specialistų komanda, todėl išankstinio gydymo plano nustatymas leidžia sumažinti laiko sąnaudas ir užtikrinti greitesnį gydymą. Kitas aspektas – etinis. Jis labas svarbus suteikiant informaciją pačiam ligoniui ir jo artimiesiems apie galimą ligos baigtį, ilgalaikę prognozę ir taip pat svarbus pasirenkant vieną arba

kitą gydymo būdą. Mūsų darbe pirmą kartą Lietuvoje analizuojami prognoziniai veiksniai ligoniams, patyrusiems ūminį išeminį insultą.

Prognoziniais veiksniais nustatyti buvo naudojamas regresinės analizės metodas. Į modelį buvo įtraukti pagrindiniai demografiniai, klinikiniai, logistiniai ir radiologiniai kriterijai. Tyrimas parodė, kad geros baigties nepriklausomi prognoziniai veiksniai buvo jaunesnis amžius, mažesnis neurologinis deficitas ir mažesnė gliukozės koncentracija kraujyje atvykus. Kitų autorių atlikti tyrimai taip pat parodė šitų veiksnių svarbą [56, 57, 58, 73, 74]. Tačiau, skirtingai nuo kitų tyrimų [38, 101], mūsų tyrimas neparodė, kad laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios turi įtakos IVT efektyvumui. Tai yra labai svarbus faktas, reikalaujantis detalaus aptarimo. Mes neturime vienareikšmiško paaiškinimo, kodėl mūsų tyrime insulto baigtis nepriklausė nuo laiko, kada buvo pradėtas gydymas. Kadangi mes neradome nė vieno tyrimo, kuriame būtų gauti panašūs rezultatai, atidžiau reikia analizuoti tyrimo metu gautus duomenis. Pirmiausia, atkreiptinas dėmesys, kad mūsų tyrimas iš dalies yra retrospektyvus, t. y. kai kuri informacija apie ligonį buvo renkama iš medicininės dokumentacijos, o ne ligoniui atvykus. Simptomų atsiradimo laikas buvo imamas būtent iš ligos istorijų, kurioje jis buvo fiksuotas gydančio arba budinčio gydytojo. Vėliau ši informacija nebuvo (daugeliu atvejų dėl objektyvių priežasčių) tikrinama. Taigi galima daryti prielaidą, kad ligos istorijoje ne visais atvejais buvo tiksliai nurodytas susirgimo laikas. Kita galima prielaida yra ta, kad dalis ligonių arba jų artimųjų, žinodami, kad toks gydymas gali būti taikomas tik pirmomis valandomis, galėjo patys nurodyti ne visai tikslų simptomų atsiradimo laiką. Ligonio atvykimo į ligoninę laikas ir IVT pradžia buvo fiksuojama ligos istorijose ir nėra pagrindo manyti, kad šis laikas buvo netikslus. Taip pat būtina pabrėžti, kad didesnei ligonių daliai IVT buvo pradėta per 90–180 min. nuo simptomų atsiradimo pradžios, ir tik labai mažai daliai – per 90 min. arba praėjus 180 min. nuo simptomų atsiradimo. Turint galvoje, kad mūsų imtis nėra labai didelė, tikėtina, kad statistinis patikimumas nebuvo gautas ir dėl šios priežasties. Siekiant patikrinti gautus rezultatus, reikėtų gerinti anamnezės duomenų surinkimą ir padidinti tiriamąją imtį. Taigi toks tyrimas

galėtų būti pakartotas, kai bus daugiau išeminį insultą patyrusių ligonių, kuriems buvo taikyta IVT.

Prognozinių veiksnių nustatymas leidžia sudaryti baigčių prognozinę skalę. Pastaruoju metu buvo sukurtos kelios baigčių prognozinės skalės, tačiau kasdienėje praktikoje patogiausia naudoti DRAGON skalę. Atlikti keli tyrimai parodė, kad ji leidžia gana tiksliai prognozuoti skirtingų grupių ligonių insulto baigtį [76, 77, 78, 197]. Savo tyrime mes įvertinome DRAGON prognozinės skalės tikslumą mūsų tiriamiesiems. Gautas plotas po ROC kreive (0,789) rodo, kad minėta skalė leidžia pakankamai tiksliai prognozuoti mūsų ligoniams ligos baigtį, tačiau šis skaičius buvo mažesnis, nei buvo gautas kituose tyrimuose (0,82–0,89).

Atsižvelgę į mūsų gautus rezultatus, sudarėme ligos baigties prognozinį modelį, į kurį buvo įtraukti mūsų tyrime gauti nepriklausomi prognoziniai veiksniai pagal jų svorį. Atlikta statistinė analizė parodė, kad plotas po ROC kreive yra 0,780, vadinasi, mūsų sukurtas originalus prognozinis modelis yra pakankamai tikslus ūminio insulto baigčiai taikant IVT prognozuoti. Tačiau reikia paminėti, kad nebuvo atlikta šito prognozinio modelio išorinė validacija, todėl, norint plačiai įdiegti šį prognozinį modelį į kasdienę praktiką, reikia atlikti išorinę jo validaciją. Tai galėtų būti loginė šio darbo tęsia.

Analizuojant mūsų duomenis ir taikant J statistiką nustatyta, kad mūsų imčiai amžiaus ir gliukozės koncentracijos kraujyje kritinės reikšmės skiriasi nuo naudojamų originalioje DRAGON skalėje. Todėl buvo bandyta modifikuoti DRAGON skalę atsižvelgiant į mūsų tyrime gautas kritines reikšmes. Statistinės analizės rezultatai parodė, kad naudojant modifikuotą DRAGON skalę plotas po AUC kreive buvo 0,801; t. y. labai panašus į gautą kituose tyrimuose. Remiantis gautais duomenimis insulto baigčiai prognozuoti būtų galima rekomenduoti modifikuotą DRAGON skalę.

Apibendrinus teigtina, kad jaunesnis amžius, mažesnė gliukozės koncentracija kraujyje ir mažesnis pradinis neurologinis deficitas yra reikšmingi ir nepriklausomi geros baigties prognoziniai veiksniai. Reikalingas papildomas didesnės imties tyrimas, siekiant įrodyti laiko reikšmę insulto baigčiai. Insulto

baigčiai kompleksiskai prognozuoti kasdienėje praktikoje galima rekomenduoti DRAGON skalę (arba jos modifikuotą variantą) ir originaliai sukurtą skalę. Reikėtų atlikti originaliai sukurtos skalės išorinę validaciją, siekiant patikrinti jos tikslumą plačiai populiacijai.

4.6. Ženklaus ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognoziniai veiksniai

ŽANP, apibūdinamas kaip pradinio neurologinio deficito per 2 val. nuo IVT pradžios sumažėjimas 4 ir daugiau balų pagal NIHSS arba 0–1 balu pagal NIHSS, yra tiesiogiai susijęs su gera baigtimi po 3 mėn. Tai parodė tiek mūsų, tiek ir kitų autorių atlikti tyrimai [54, 55]. Ligoniams, kuriems atliekant IVT nėra ŽANP, būtų kandidatai taikyti kitus gydymo metodus (mechaninė trombektomija, intraarterinė trombolizė). Kadangi šiems gydymo metodams laiko veiksnys išlieka taip pat svarbus, kasdienėje praktikoje būtina jau pradiniu etapu atrinkti ligonius, kuriems ŽANP yra mažai tikėtinas. Tai leistų sutaupyti brangų laiką ir greičiau pasirengti tolesniems gydymo veiksams. Todėl vienas iš mūsų darbo uždavinių buvo nustatyti ŽANP prognozinis veiksnys. Tyrimas parodė, kad PV yra nepriklausomas ŽANP prognozinis veiksnys. Šis faktas reikalauja atskiro aptarimo. Iki šiol išlieka prieštaringas klausimas apie PV reikšmę insulto baigčiai. Nors dauguma autorių nurodo, kad ligonių, sergančių PV ir patyrusių ūminį išeminį insultą, būklė yra sunkesnė ir prognozė yra blogesnė [70, 71], tačiau pastaruoju metu pasirodė darbai paneigia šituos duomenis [198]. Vienas iš paaiškinimų gali būti toks: kardiogeninis trombas pagal savo struktūrą yra minkštesnis ir lengviau tirpsta veikiant trombolizinei medžiagai. Kita vertus, kardiogeniniai trombai yra didesni, todėl IVT efektyvumas gali būti mažesnis. Atlikti tyrimai rodo, kad ilgesnis nei 8 mm trombas yra nepriklausomas neefektyvios IVT prognozinis veiksnys [51], taigi galima prielaida, kad ŽANP yra labiau priklausomas ne nuo trombo šaltinio, bet nuo trombo ilgio. Mūsų darbe nebuvo analizuojamas trombo ilgis kaip prognozinis veiksnys, nes tik labai mažai ligonių daliai iki gydymo buvo atlikta galvos smegenų KT angiografija. Šiuo metu pradėjus plačiai taikyti mechaninę trombektomiją, vis dažniau atliekama ir galvos smegenų KT angiografija, kuri

leidžia jau iki gydymo įvertinti trombo ilgį. Tai galėtų būti viena iš tolesnių tęsiamų tyrimų kryptių. Taip pat trombo histologinis tyrimas galbūt padėtų atsakyti ir į šiuos dar neaiškius klausimus.

Analizuojant ŽANP ir geros baigties po 3 mėn. prognozinis veiksnys matyti, kad tik gliukozės koncentracija kraujyje atvykus yra abiejų baigčių nepriklausomas teigiamas veiksnys. Tai leidžia teigti, kad nemažai kitų veiksnių gali turėti įtakos ilgalaikiai prognozei. Anksčiau jau buvo aptarta, kad gretutinės ligos arba reabilitacinio gydymo neprieinamumas turi įtakos ilgalaikiai prognozei. Taip pat galima manyti, kad įvairios komplikacijos, tiesiogiai nesusijusios su IVT (infekcinės, embolinės), daro įtaką ilgalaikiai prognozei bei gerai baigčiai po 3 mėn. Todėl planuojant tolesnius tyrimus reikia atkreipti dėmesį į šiuos veiksnis ir įtraukti juos į analizę.

Mūsų tyrimas parodė, kad antiagregantų vartojimas iki insulto neturi įtakos nei ŽANP, nei baigčiai po 3 mėn. Tai sutampa su kitų autorių gautais rezultatais, nors iki šiol išlieka diskusiniu klausimu [116, 117, 199].

Mūsų darbe nebuvo analizuota antikoagulantų vartojimo iki IVT įtaka ŽANP ir insulto baigčiai dėl kelių priežasčių. Pirmiausia, tik keli mūsų tiriami ligoniai vartojo netiesioginio veikimo antikoagulantus, todėl statistinė analizė negalima. Be to, ligonių, vartojančių antikoagulantus, TNS buvo artimas 1, nes jei $TNS > 1,7$, IVT nebuvo atliekama. Literatūroje aprašyti pavieniai atvejai, kai IVT buvo taikoma ligoniams, kurių $TNS > 1,7$. Pastaraisiais metais dažniau pradėjus vartoti naujos kartos antikoagulantus (trombino arba X faktoriaus inhibitorius), buvo aprašyti keli atvejai, kai ligoniams, vartojantiems naujuosius antikoagulantus, buvo taikoma IVT. Šiuo metu nėra aiškių rekomendacijų, kaip elgtis tokiais atvejais, ir tai galėtų būti viena iš tolesnių numatomų tyrimų kryptių.

Apibendrinus teigtina, kad nustatyti ŽANP yra labai svarbu kasdienėje klinikinėje praktikoje. Ligoniams, kuriems ŽANP mažai tikėtinas, tik pradėjus IVT gali būti planuojamas intervencinis insulto gydymas. Tai leistų sutaupyti laiką bei pagerinti insulto baigtį.

5. Išvados

5.1. Intraveninė trombolizė yra efektyvus ir saugus išeminio insulto gydymo metodas. Gera baigtis po 3 mėn. nustatyta daugiau nei trečdaliui (38 %) ligonių. Simptominių intrasmegeinių kraujosrūvų dažnis yra mažas.

5.2. Intraveninė trombolizė išlieka efektyvi visų amžiaus grupių ligoniams, tačiau vyresnių kaip 65 metų amžiaus ligonių mirštamumo rizika yra didesnė.

5.3. Vyresnis ligonio amžius, sunkesnė pradinė neurologinė būklė ir didesnė gliukozės koncentracija kraujyje atvykus yra nepriklausomi blogos baigties prognoziniai veiksniai.

5.4. Prieširdžių virpėjimas yra teigiamas ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognozinis veiksnys; arterinė hipertenzija ir didesnė gliukozės koncentracija kraujyje atvykus mažina ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo tikimybę.

5.5. Šiuo metu pasiūlyti baigties prognoziniai modeliai gali būti taikomi tiriamajai populiacijai. Pasiūlytas originalus prognozinis modelis leidžia patikimai prognozuoti insulto baigtį.

6. Praktinės rekomendacijos

Tyrimas parodė, kad ligoniams, patyrusiems ūminį išeminį insultą, IVT yra efektyvus ir saugus gydymo metodas, net ir vyresniems kaip 80 metų ligoniams, nors pagal oficialiai šiuo metu galiojančias vaisto gamintojo rekomendacijas IVT jiems neturėtų būti atliekama. Todėl, remdamiesi mūsų atlikto tyrimo duomenimis ir įvertinę literatūros duomenis, rekomenduojame tokiems ligoniams atlikti IVT kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Mūsų darbe nustatyti ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo prognoziniai veiksniai leidžia patikimai numatyti ligonius, kuriems gali būti reikalingi papildomi gydymo metodai, ir jau pradinio etapu atrinkti tokius ligonius. Todėl visiems ligoniams, kuriems numatomas gydymas IVT, rekomenduojama įvertinti ženklus ankstyvo neurologinio pagerėjimo tikimybę bei atrinkti ligonius, kuriems gali prireikti papildomų gydymo metodų.

Mūsų sukurtas insulto baigties originalus prognozinis modelis ir modifikuotas DRAGON modelis yra patikimi įrankiai siekiant numatyti ūminio išeminio insulto baigtį, todėl jie abu rekomenduojami kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Nors mūsų tyrimas neparodė, kad laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios yra svarbus geros baigties prognozinis veiksnys, tačiau įvertinę tyrimo trūkumus vis dėlto rekomenduojame stengtis kuo anksčiau pradėti gydymą – maksimaliai mažinti laiką nuo ligonio atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios, atliekant visus tyrimus kiek įmanoma greičiau ir tik reikalingus tyrimus, skatinti gydytojų požiūrį į ūminį insultą kaip į labai skubaus gydymo reikalaujančią patologiją.

7. Literatūros sąrašas

1. Budrys V. Galvos smegenų kraujotakos išeminių sutrikimų gydymas. Neurologijos seminarai 1997; 1: 33–38.
2. Grigaitis A, Palaikis M, Barkauskas E. Miego arterijų chirurginio gydymo galimybės. Medicina 1996; 32: 1165-70.
3. Rastenytė D. Galvos smegenų insulto epidemiologija ir rizikos veiksniai. Neurologijos seminarai. 1997; 1: 9-15.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Eng J Med. 2008; 359: 1317-29.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet. 2008; 372: 1303-9.
6. American Heart Association. 1999 heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association, 1998.
7. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1269-76.
8. World Health Organization (WHO). The World Health Report 1997. Conquering suffering, enriching humanity. Geneva: WHO, 1997: 1-162.
9. Division of Chronic Disease Control and Community Intervention. Cardiovascular disease surveillance: stroke, 1980-1989. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
10. Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, et al. Organization of stroke care: education, stroke units and rehabilitation. European Stroke Initiative (EUSI). Cerebrovasc Dis 2000; 10 (suppl 3): 1-11.
11. Lyden PD. Thrombolytic Therapy for Acute Stroke. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press: 2005.

12. Adams HP, del Zoppo G, Albers Mark J 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 Interventional 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. *Stroke*. 2007; 38: 1655-711.
13. Moonen G, Delcourt C, Lievens I, Hans G. Transient ischemic attacks: a new definition. *Rev Med Liege*. 2004; 59: 281-5.
14. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke*. 2006; 37: 2181-8.
15. Shuaib A, Hachinski VC. Mechanisms and management of stroke in the elderly. *Can Med Assoc J*. 1991; 145: 433-43.
16. Lawes CM, Bennet DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published review. *Stroke*. 2004; 35: 776-85.
17. Cholesterol Treatments Trialists' (CTT) Colaborators. Efficacy and safety of cholesterol—lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-78.
18. Rotwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et l. Pooled analysis of individual patient data from randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003; 361: 107-16.
19. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Colbortive Group. Prevention f disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 1491-502.
20. Bonita R, Duncan J, Truelson T, Jackson R, Beaglehole R. Passive smoking as well as active increases the risk of stroke. *Tobacco Control*. 1999; 8: 156-60.

21. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2836-42.
22. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997; 336: 251-7.
23. Rodgers H, Greenaway J, Davies T, et al. Risk factors for first-ever stroke in older people in the north east of England. *Stroke*. 2004; 35: 7-11.
24. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *Arc Intern Med*. 1987; 147: 1561-4.
25. Astrup J, Sieso BK, Synon L. Thresholds in cerebral ischaemia – the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981; 12: 732-25.
26. Heiss WD. Ischaemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1276-93.
27. Mie G, Auer LM, Ebhardt G, Traupe H, Heiss WD. Flow and neuronal density in tissue surrounding chronic infarction. *Stroke*. 1983; 14: 22-7.
28. Banderra E, Botteri M, Minelli C, et al. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischaemic stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1334-9.
29. Mitsios N, Gaffney J, Kumar P, et al. Pathophysiology of Acute Ischaemic Stroke: An Analysis of Common Signaling Mechanisms and Identification of New Molecular Targets. *Pathobiology*. 2006; 73: 159-75.
30. Sussman BJ, Fitch TSP. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705-9.
31. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: does it work? *Stroke* 1992; 23: 1826-39.
32. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al (Australian streptokinase trial investigators). Streptokinase in acute ischaemic stroke: does time of therapy administration affect outcome? *JAMA* 1996; 271: 961-6.

33. Multicentre Acute Stroke Trial: Italy (MAST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509-14.
34. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
35. Hacke W, Kaste M, Fieschi G, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
36. Hacke W, Kaste M, Fieschi G, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-51.
37. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-74.
38. Lees KR., Bluhmki E., von Kummer R., et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375: 1695-703.
39. Thomassen L, Waje-Andreasen U, Naess H, Aarseth J, Russel D. Doppler ultrasound and clinical findings in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 462-5.
40. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1270-8.
41. Zangerle A, Kiechi S, Spiegel M, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients. Predictors and prognostic implications. *Neurology*. 2007; 68: 39-44.
42. Rha JH, Saver JL: The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a metaanalysis. *Stroke* 2007; 38: 967-73.

43. Lee KY, Han SW, Kim SH, et al. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2007; 38: 192-3.
44. Mikulik R, Ribo M, Hill MD, et al. Accuracy of serial National Institutes of Health Stroke Scale scores to identify artery status in acute ischemic stroke. *Circulation*. 2007; 115: 2660-5.
45. Kharitonova T, Mikulik R, Roine OR, et al. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 1638-43.
46. Askevold ET, NaessH, Thomassen L. Predictors for Recanalization after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebr Dis*. 2007; 16: 21-4.
47. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, et al. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke*. 2004; 35: 486-90.
48. Cho KH, Lee DH, Known SU, et al. Factors and outcomes associated with recanalization timing after thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 33: 255-61.
49. Murphy A, Symons SP, Hopyan J, Aviv RI. Factors influencing clinically meaningful recanalization after IV-rtPA in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34: 146-52.
50. Koga M, Arihiro S, Miyashita F, et al. Factors associated with early recanalization failure following intravenous rt-PA therapy for ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 36: 299-305.
51. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2012; 42: 1775-7.

52. Arnold M, Mattle S, Galimanis A, et al. Impact of admission glucose and diabetes on recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2012 Sep 13. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00879.x. [Epub ahead of print]
53. Haley EC, Lewandowski C, Tiley BC. Myths regarding the NINDS rt-PA stroke trial; setting the record straight. *Ann Emerg Med*. 1997; 30: 676-82.
54. Hemmen TM, Ernstrom K, Raman R. Two-hour improvement of patients in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke trials and prediction of final outcome. *Stroke*. 2011; 42: 3163-7.
55. Apoil M, Turc G, Tisserand M, et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of very early neurological response to intravenous thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000511.
56. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley EC. Predicting Major Neurological Improvement with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment of Stroke. *Stroke*. 2004; 35: 147-50.
57. Konig IR, Ziegler A, Bluhmki E, et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke*. 2008; 39: 1821-6.
58. Saposnik G, Di Legge S, Webster F, Hachinski V. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*. 2005; 65: 1169-74.
59. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002; 52: 20-8.

60. Nikneshan D, Raptis R, Pongmoragot J, et al. Predicting clinical outcomes and response to thrombolysis in acute strokes patients with diabetes. 2013; 36: 2041-7.
61. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013; 44: 1915-23.
62. Bousser MG. Stroke in Women. *Circulation*. 1999; 99: 463-7.
63. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin C, Tu JV. Sex Differences and Similarities in the Management and Outcome of Stroke Patients. *Stroke*. 2000; 31: 1833-7.
64. Fischer U, Mono ML, Zwahlen M, et al. Impact of thrombolysis on stroke outcome at 12 months in a population: the Bern stroke project. *Stroke*. 2012; 43: 1039-45.
65. Jovanovic DR, Beslac-Bumbaserevic L, Savic O, et al. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? The Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111: 729-32.
66. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*. 2013; 44: 3401-6.
67. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Card*. 1999; 84: 131R-138R.
68. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, et al. Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke*. 2006; 37: 440-6.

69. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2009; 276: 6-8.
70. Padjen V, Bodenat M, Jovanovic DR, et al. Outcome of patients with atrial fibrillation after intravenous thrombolysis for cerebral ischaemia. *J Neurol.* 2013; 260: 3049-54.
71. Sanák D, Herzig R, Král M, et al. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J Neurol.* 2010; 257: 999-1003.
72. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology.* 2003; 22: 118-23.
73. Seitz RJ, Sukiennik J, Siebler M., et al. Outcome after systemic thrombolysis is predicted by age and stroke severity: an open label experience with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban. *Neurol Int.* 2012; 4: e9.
74. Saňák D, Herzig R, Zapletalová J, et al. Predictors of good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand.* 2011; 23: 339-44.
75. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. *Neurology.* 2012; 78: 427-32.
76. Ovesen C, Christensen A, Nielsen JK, Christensen H. External validation of the ability of the DRAGON score to predict outcome after thrombolysis treatment. *J Clin Neurosci.* 2013; 20: 1635-6.
77. Giralt-Steinhauer E, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. External validation of the DRAGON score in an elderly Spanish population: prediction of stroke prognosis after IV thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 36: 110-4.
78. Strbian D, Seiffge DJ, Breuer L, et al. Validation of the DRAGON score in 12 stroke centers in anterior and posterior circulation. *Stroke.* 2013; 44: 2718-21.

79. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43: 1315-22.
80. Wintermark M, Bogousslavsky J. Imaging of acute ischemic brain injury: the return of computed tomography. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 59-63.
81. Moustafa RR, Baron JC. Clinical review: Imaging in ischaemic stroke – implications for acute stroke. *Crit Care*. 2007; 11: 227.
82. Beauchamp NJ, Ulug AM, Pässe TJ, van Zijl PC. MR diffusion imaging in stroke: review and controversies. *Radiographics*. 1998; 18: 1269-83.
83. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*. 2004; 35: 514-9.
84. Gacs G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke*. 1983; 14: 756-62.
85. Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M, et al. Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign on Admission CT Scan – Prognostic Significance for Ischaemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27: 51-59.
86. Levy DE, Brott TG, Haley EC, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke*. 1994; 25: 291-7.
87. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 1999; 282: 2003-11.
88. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler L, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology*. 2001; 57: 1603-10.
89. Von Kummer R. Brain hemorrhage after thrombolysis: good or bad?. *Stroke*. 2002; 33: 1446-7.

90. Trouillas P, Derex L, Phillippeau F, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rtpa thrombolysis. A study in 157 cases. *Stroke*. 2004; 35: 1323-8.
91. Thomalla G, Sobesky J, Kohrmann M. Two Tales: Hemorrhagic Transformation but Not Parenchymal Hemorrhage After Thrombolysis Is Related to Severity and Duration of Ischemia. MRI Study of Acute Stroke Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator Within 6 Hours. *Stroke*. 2007; 38: 313-8.
92. Fiorelli M, Bastionello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999; 30: 2280-4.
93. Berger C, Fiorell M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformations of ischemic brain tissue. Asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001; 32: 1330-5.
94. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. 1997; 28: 957-60.
95. Larrue V, von Kummer R, Muler A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European–Australian Acute Stroke Study (ECCAS II). *Stroke*. 2001; 32: 438-41.
96. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32: 334-41.
97. Molina CA, Alvarez-Sabin ,Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2002; 33: 1551-6.

98. Fieshler J, Remmele C, Kucinski T, et al. Reperfusion after severe local deficit precedes hemorrhagic transformation: An MRI study in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 19: 117-24.
99. Kim EY, Na DG, Kim SS, et al. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: role of diffusion-weighted imaging and early parenchymal enhancement. *AJNR.* 2005; 26: 1050-5.
100. Trouillas P, Derex L, Philippeau F, et al. Postthrombotic parenchymal hematomas and hemorrhagic infarcts have distinct biological significances. *Cerebrovasc Dis.* 2005 (oral presentation at the 14th European Stroke Conference, Bologna, Italy).
101. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004; 363: 768-74.
102. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology.* 2011; 77: 341-8.
103. von Kummer R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke.* 1992; 23: 646-652.
104. Hill MD, Buchan AM; for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ.* 2005; 172: 1307-12.
105. Barber PA, Demchuk AM, Zhang HJ, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet.* 2000; 355: 1670-4.
106. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen

- Activator Therapy for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice: The Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey. *Circulation*. 2002; 105: 1679-85.
107. Landsberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24: 1-10.
 108. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013; 44: 1915-23.
 109. Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*. 2010; 67: 1123-30.
 110. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012; 43: 2293-9.
 111. Tong X, George MG, Yang Q, Gillespie C. Predictors of in-hospital death and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy: Paul Coverdell Acute Stroke Registry 2008-2012. *Int J Stroke*. 2014; 9: 728-34.
 112. Chen CI, Iguchi Y, Grotta JC, et al. Intravenous TPA for very old stroke patients. *Eur Neurol*. 2005; 54: 140-4.
 113. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD; on behalf of Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 826-9.
 114. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus < 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing*. 2006; 35: 572-80.

115. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1734-40.
116. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke*. 2010; 41: 288-94.
117. Saňák D, Kuliha M, Herzig R, et al. Prior use of antiplatelet therapy can be associated with a higher chance for early recanalization of the occluded middle cerebral artery in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Eur Neurol*. 2012; 67: 52-6.
118. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkelfeld J, et al. Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke. *Stroke*. 2006; 37: 2463-66.
119. Selim M, Fink JM, Kumar S, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke*. 2002; 33: 2047-52.
120. Landsberg MG, Thijs V, Bammer R, et al. Clinical and MRI-based risk factors for symptomatic intracerebral hemorrhage following treatment with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2006; 37: 654.
121. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 735-42
122. Senior K. Microbleeds may predict cerebral bleeding after stroke. *Lancet*. 2002; 359: 769
123. Fiechler J, Albers GW, Boulanger JM, et al. Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before Thrombolysis. (BRASIL) Pooled Analysis of T2-weighted Magnetic Resonance Imaging Data from 570 patients. *Stroke*. 2007; 38: 2738-44.

124. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology*. 2008; 71: 1304-12.
125. Strbian D, Engelter S, Michel P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol*. 2012; 71: 634-41.
126. Mazya MV, Bovi P, Castillo J, Jatuzis D, et al. External validation of the SEDAN score for prediction of intracerebral hemorrhage in stroke thrombolysis. *Stroke*. 2013; 44: 1595-600.
127. Flint AC, Faigeles BS, Cullen SP, et al. THRIVE score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in VISTA. *Stroke*. 2013; 44: 3365-9.
128. Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012; 43: 1524-31.
129. Strbian D, Michel P, Seiffge DJ, et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Stroke Thrombolysis: Comparison of Prediction Scores. *Stroke*. 2014; 45: 752-8.
130. Trouillas P, von Kummer R. Classification and Pathogenesis of Cerebral Hemorrhages after Thrombolysis in Ischemic Stroke. 2006; 37: 556-61.
131. D'Olhaberriague L, Joshi N, Chaturvedi S, et al. Tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke in patients with unruptured cerebral aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009; 9: 181-4.
132. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, et al. Protocol violation in community-based rtPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32: 12-16.
133. Murugappan A, Coplin WM, Al-Sadat AN, et al. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy. *Neurology*. 2006; 66: 768-70.

134. Aleu A, Mellado P, Lichy C, Kohrmann M, Schellinger PD. Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke. 2007; 38: 417-22.
135. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010; 41: 2840-8.
136. Sarikaya H. Safety and efficacy of thrombolysis with intravenous alteplase in older stroke patients. *Drugs Aging*. 2013; 30: 227-34.
137. Balestrino M, Carlino V, Bruno C, et al. Safe and effective outcome of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients aged 90 years or older. *Eur Neurol*. 2013; 70: 84-7.
138. Boulouis G, Dumont F, Cordonnier C, et al. Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients ≥ 80 years of age. *J Neurol*. 2012; 259: 1461-7.
139. Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, et al. Thrombolysis in Patients with Mild Stroke: Results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2014; 45: 765-9.
140. Strbian D, Piironen K, Meretoja A, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients presenting with mild symptoms. *Int J Stroke*. 2013; 8: 293-9.
141. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, et al. Early intravenous thrombolysis for acute stroke in a community-based approach. *Stroke*. 1998; 29: 1544-9.
142. Koennecke HC, Nohr R, Leitner S, Marx P. Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke*. 2001; 32: 1074-8.
143. Lindberg PJ, Soinne L, Roine RO, et al. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke*. 2003; 34: 1443-9.
144. Pfefferkorn T, Libetrau M, Mullner A, Bender A, hamman GF. Increasing use of intravenous rt-PA does not affect safety in acute stroke. *J Neurol*. 2005; 252: 1500-3.

145. Bray JE, Coughlan K, Bladin C. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke: successful implementation in an Australian tertiary hospital. *Intern Med J.* 2006; 36: 483-8.
146. Sobesky J, Frackowiak M, Weber OZ, et al. The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 24: 56-65.
147. Wahlgren N, Ahmed N, Davolos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007; 369: 275-82.
148. Querishi AI, Kimani JF, Sayed MA, et al. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology.* 2005; 64: 2115-20.
149. Smith MA, Doliszny KM, Shahar E, et al. Delayed hospital arrival for acute stroke: the Minnesota stroke survey. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 190-6.
150. Silvestrelli G, Parnetti L, Tambasco N, et al. Characteristic of delayed admission to stroke unit. *Clin Exp Hypertens.* 2006; 28: 405-11.
151. Slautaitė I, Vilionskis A, Šumakauskaitė M. Ką mūsų visuomenė žino apie insultą? *Neurologijos seminarai.* 2007; 11: 35-8.
152. de Silva DA, Ong SH, Elumbra D, et al. Timing of hospital presentation after acute cerebral infarction and patients' acceptance of intravenous thrombolysis. *Ann Acad Singapore.* 2007; 36: 244-6.
153. Salisbury HR, Banks BJ, Footitt DR, Winner SJ, Reynolds DJ. Delay in presentation of patients with acute stroke to hospital in Oxford. *QJM.* 1998; 91: 635-40.
154. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, et al. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2004; 61: 346-50

155. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, et al. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ*. 2002; 325: 17-21.
156. Weiin TH, Staub L, Felberg R, et al. Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the L. L. L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke*. 2000; 31: 1925-8.
157. Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke the genentech stroke presentation survey. *Stroke*. 2000; 31: 2585-90.
158. Batmanian J, Lam M, Matthews C, et al. A protocol-driven model for the rapid initiation of stroke thrombolysis in the emergency department. *MJA*. 2007; 187: 567-70.
159. Lindsberg PJ, Happola O, Kallela M, et al. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology*. 2006; 67: 334-6.
160. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 2352-63.
161. von Kummer R, Albers GW, Mori E. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS) clinical trial program. *Int J Stroke*. 2012; 7: 589-96.
162. Todo K, Moriwaki H, Saito K, et al. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 367-71.
163. Kang DW, Kwon JY, Kwon SU, Kim JS. Wake-up or unclear-onset strokes: are they waking up to the world of thrombolysis therapy? *Int J Stroke*. 2012; 7: 311-20.
164. Furlan A, Higahida R, Wechler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999; 282: 2003-11.

165. Suarez JI, Sunshine L, Tarr R, et al. Predictors of clinical improvement, angiographic recanalization, and intracranial hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30: 2094-100.
166. Ducrocq X, Brcard S, Taillandier L, t al. Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J. Neuroradiol*. 2005; 32: 26-32.
167. Bourekas EC, Slivka AP, Shah R, Sunshine J, Suarez JI. Intra-arterial thrombolytic therapy within 3 hours of teh onset of stroke. *Neurosurgery*. 2004; 54: 39-44.
168. Tountopoulou A, Ahl B, Weissenborn K, Becker H, Goetz F. Intra-arterial thrombolysis using rt-PA in atient with acute stroke due to vessel occlusion of anterior and/or posterior cerebral circulation. *Neuroradiology*. 2008; 50: 75-83.
169. Maganti R, Dulli D, Levine R, Dixit SN. Carotid angioplasty and intra-arterial thrombolysis in acute carotid circulation stroke: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001; 10: 187-90.
170. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for stroke management – update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16: 311-37.
171. Perren F, Loulidi J, Graves R, et al. Combined IV-intra-arterial thrombolysis: a color –coded duplex pilot study. *Neurology*. 2006; 67: 324-6.
172. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trials. *Stroke*. 2005;36:1432-8.
173. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205-12.
174. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators: The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761-8.

175. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, et al. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke* 2010; 41: 2559-67.
176. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904-13.
177. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893-903.
178. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914-23.
179. LIA darbo grupė. Galvos smegenų insulto diagnostikos, gydymo, profilaktikos ir reabilitacijos metodinės rekomendacijos. *Neurologijos seminarai*. 2012; 16: 163-95.
180. Vilionskis A, Jatužis D, Pačkauskas L, et al. Intraveninės trombolizės reikšmė gydant ūminį išeminį insultą. *Neurologijos seminarai*. 2005; 9: 229-37.
181. Vilionskis A, Lukošaitis V, Knoknerienė et al. Intraveninės trombolizės pritaikymas kasdienėje klinikinėje praktikoje Vilniaus miesto ir rajono ligoniams, sergantiems ūminiu išeminiu insultu. *Neurologijos seminarai*. 2013; 17: 150-4.
182. Vilionskis A, Širvinskas A, Slautaitė I. Mechaninių trombektomijų ūminiam išemiam insultui dėl intrasmegežinių arterijų okliuzijos gydyti pirmoji patirtis Lietuvoje. *Neurologijos seminarai*. 2014; 18: 69-72.
183. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 457-507.
184. Tu JV, Naylor CD. Clinical prediction rules. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50: 743-4.

185. Karlinski M., Kobayashi A, Litwin T, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients not fully adhering to the European license in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2012; 46: 3-14.
186. Ford GA, Ahcmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke.* 2010; 41: 2568-74.
187. Advani R, Naess H, Kurz MW. Evaluation of the implementation of a rapid response treatment protocol for patients with acute onset stroke: can we increase the number of patients treated and shorten the time needed? *Cerebrovasc Dis Extra.* 2014; 4: 115-21.
188. Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, et al. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care.* 2009; 32: 617-22.
189. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology.* 2002; 59: 669-74.
190. Topakian R, Brainin M, Eckhardt R, et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in Austria: data from the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) register. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 306-11.
191. van Dishoeck AM, Dippel DW, Dirks M, et al. Measuring Quality Improvement in Acute Ischemic Stroke Care: Interrupted Time Series Analysis of Door-to-Needle Time. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2014; 4: 149-55.
192. Galldiks N, Zaro-Weber O, Dohmen C, et al. Systemic thrombolysis with rt-PA in patients under 40 years of age: a subgroup analysis of the Cologne Stroke Experience. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 30: 514-8.
193. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, et al. The 'golden hour' and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in 30 000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke.* 2010; 41: 1431-9.
194. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital

factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011; 123: 750-8.

195. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, et al. Stroke thrombolysis: having more time translates into delayed therapy: SATA from the Austrian stroke unit registry. *Stroke*. 2010; 41: 2001-4.
196. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, Lees KR. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010; 41: 2612-7.
197. Whiteley WN, Thompson D, Murray G, et al. Targeting recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke based on risk of intracranial hemorrhage or poor functional outcome: an analysis of the third international stroke trial. *Stroke*. 2014; 45: 1000-6.
198. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Alonso de Leciñana M, et al. Efficacy of intravenous thrombolysis according to stroke subtypes: the Madrid Stroke Network data. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 1568-74.
199. Meurer WJ, Kwok H, Skolarus LE, et al. Does preexisting antiplatelet treatment influence postthrombolysis intracranial hemorrhage in community-treated ischemic stroke patients? An observational study. *Acad Emerg Med*. 2013; 20: 146-54.

PRIEDAI

1 priedas. Biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimai



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211850810, M.K.Čiurlionis 21/27, 03101 Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks:2398705, el.p. mfg@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K.Čiurlionis 21/27, LT-03101 Vilnius, Tel.(85) 2686998, el.p. rbtstk@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2011-06-07 Nr. 158200-06-346-K7

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:

**Intraveninė trombolizė ūmiai išeminiam insultui gydyti: efektyvumo ir saugumo rezultatai
Vilniaus regione**

Protokolo Nr.: I-63-Ins
Versija: 2
Data: 2011.05.30
Asmens informavimo forma ir informuoto asmens sutikimo forma (jei taikoma):
Versija: 2
Data: 2011.05.30
Pagrindiniai tyrėjai: V. Bucrys, A. Vilčionis

Biomedicininio tyrimo vieta:

Išlaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto ligoninė Santariskiu klinika
Išlaigos adresas: Santariskių g. 2, LT-08661 Vilnius
Išlaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto Greitosios pagalbos ligoninė
Išlaigos adresas: Šilutranių g. 29, LT-04130 Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2011/06), vykusio 2011 m. birželio 07 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto skapartų gražos (rašai)			
nr.	Vardas, pavardė	versijos šalis	patvirtojęs posėdžio
1	doc. Dr. Laurinūš Jakavičiūtė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kestutis Žemaitis	epidemiologija	taip
3	dr. Indrė Iškakė	teisė	ne
4	dr. Minda Vėniūtė	psichologija	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinavičė	medicina	ne
6	prof. dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	laure. Mairiauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Dasiulytė	klinikinė psichologija	ne
9	ligon. Šakutienė	medicina	taip

Pirmininke



Vytautė Pečiulienė

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2011 m. kovo 14 d. įsakymu Nr. V-10
(kartu su 2012 m. vasario 10 d.
įsakymu Nr. V-3 pakeičiam)



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Bioetinė įstaiga, Daugėlių g. 22, LT-01128 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565.
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbbk@sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>
Darnuomenės kaupimui ir saugumui Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2014-04-18 Nr.: L-14-03/1

Tyrimo pavadinimas: „Patyrusių hemoraginio insulto ir gydytų trombolize pacientų ilgalaikės stebėsenos sistema Lietuvoje“
Protokolo Nr.: SITS-I-63-Ins Versija Nr.: 2 Data: 2014 m. balandžio 10 d.
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma biomedicininiam tyrimui Lietuvoje kalba: Versija: 2 Data: 2014 m. balandžio 10 d.
Pagrindinis tyrėjas: Gyd. Aleksandras Vilionkis
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė, Neurologijos skyrius Adresas: Šiltnamių g. 29, Vilnius, Lietuva

Leidimo sudėjimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininų tyrimų ekspertų grupės posėdyje, įvykusiame 2014 m. balandžio 15 d., sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2011 m. kovo 14 d. įsakymu Nr. V-10
(kartu su 2012 m. vasario 10 d.
įsakymu Nr. V-3 pakartiniui)



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Bandževinė štaiga, Dižionių g. 22, LT-01128 Vilnius, tel. (8 5) 2 2 4565,
faks. (8 5) 260 8646, el. p. lbek@sam.lt, http://bioetika.sam.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710593

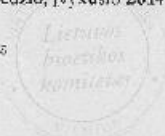
LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2014-04-18 Nr. 1-14-03/4

Tyrimo pavadinimas: „Patyrusių išeminių insultų ir gydytų trombolize pacientų ilgalaikės atchėsenos sistema Lietuvoje“
Protokolo Nr.: SITS-I-63-Ins Versija Nr.: 2 Data: 2014 m. balandžio 10 d.
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma biomedicininiam tyrimui lietuvių kalba: Versija: 2 Data: 2014 m. balandžio 10 d.
Pagrindinis tyrėjas: Med. m. dr. Kristina Rylškieinė
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos, Neurologijos centras Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, Lietuva

Leidimo lūdimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininio tyrimų ekspertų grupės posėdyje, įvykusio 2014 m. balandžio 15 d., sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas

2 priedas. NIHSS skalė

Punktas	Simptomas	Požymiai	Balas
1a	Sąmonės lygis:	Aiški	0
		Pažadinimas su lengva stimuliacija	1
		Nekontaktiškas, reikalinga pakartotinė stimuliacija	2
		Koma	3
1b	Paklausti ligonį apie mėnesį bei amžių	Abu atsakymai teisingi	0
		Teisingas vienas atsakymas	1
		Abu neteisingi	2
1c	Paprašyti ligonį atsimerkti ir užsimerkti	Abu veiksmai teisingi	0
		Vienas veiksmas teisingas	1
		Abu veiksmai neteisingi	2
2	Žvilgsnis (tik horizontalūs akių judesiai)	Normalus	0
		Dalinė žvilgsnio parėzė	1
		Visiška žvilgsnio parėzė	2
3	Akipločio tyrimas	Nėra akipločio išskritimo	0
		Dalinė hemianopsija	1
		Visiška hemianopsija	2
		Abipusė hemianopsija (aklumas įskaitant kortikalinį aklumą)	3
4	Veido paralyžius (paprashyti ligonį parodyti dantis, pakelti antakius bei užsimerkti)	Normalūs simetriniai judesiai	0
		Minimalus paralyžius (seklesnė n/l raukšlė, šypsenos asimetrija)	1
		Dalinis paralyžius (visiškas arba beveik visiškas apatinės veido)	2
		Visiškas vienos arba abiejų pusių paralyžius	3
5	Motorinė funkcija – ranka (dešinė ir kairė)	Normali (ištiesia ranką 90 (arba 45) laipsnių 10 sek. be	0
		Nuleidžia	1
		Nedidelis pasipriešinimas gravitacijai	2
		Nėra pasipriešinimo gravitacijai	3
		Nėra judesių	4
		Netikrinama (sąnario ankilozė arba galūnė amputuota)	9
6	Motorinė funkcija – ranka (dešinė ir kairė)	Normali (ištėsia ranka 30 laipsnių 5 sek. be nuleidimo)	0
		Nuleidžia	1
		Nedidelis pasipriešinimas gravitacijai	2
		Nėra pasipriešinimo gravitacijai	3
		Nėra judesių	4
		Netikrinama (sąnario ankilozė arba galūnė amputuota)	9
7	Galūnių ataksija	Nėra ataksijos	0
		Vienos galūnės ataksija	1
		Abiejų galūnių ataksija	2
8	Jutimas	Normalus	0
		Lengvas arba vidutinis jutimo sumažėjimas	1
		Bendras ryškus jutimo sumažėjimas	2
9	Geriausia kalba (aprašyti paveikslą, pavadinti daiktą, perskaityti sakinį)	Nėra afazijos	0
		Lengva arba vidutinė afazija	1
		Ryški afazija	2
		Visiška afazija	3
10	Dizartrijs (perskaityti kelis žodžius)	Normali artikuliacija	0
		Lengvas arba vidutinis neaiškus žodžių tarimas	1
		Beveik nesuprantama kalba arba kalba neįmanoma	2
		Intubuotas arba kitas fizinis barjeras	9
11	Nepastebėjimas („neglect“) (naudoti abipusę regimąją arba sensorinę stimuliaciją)	Normalus	0
		Lengvas arba vidutinis jutimo sumažėjimas	1
		Bendras ryškus jutimo sumažėjimas	2

3 priedas. mRS skalė

0	Nėra simptomų
1	Nėra reikšmingų invalidumo požymių, nepaisant simptomų; gali vykdyti visas ankstesnes gyvenimo ir darbo funkcijas
2	Lengvas invalidumas; negali dirbti ankstesnio įprastinio darbo, bet gali apsitarnauti be pagalbos
3	Vidutinis invalidumas; reikalinga dalinė pagalba, bet gali eiti be pagalbos
4	Vidutiniškai sunkus invalidumas; negali eiti bei apsitarnauti be pagalbos
5	Sunkus invalidumas; prikaustytas prie lovos, sutrikusi dubens organų funkcija, reikalinga nuolatinė priežiūra ir slauga
6	Mirė

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

1. **Vilionskis A**, Knoknerienė O, Jatužis D. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke within 3–4.5 hours in Lithuania. *Acta Medica Lituanica* 2012; 19: 17-22.
2. Mikulík R, Kadlecová P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svirgelj V, Csiba L, Fekete K, Kõrv J, Demarin V, **Vilionskis A**, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmed N; Safe Implementation of Treatments in Stroke-East Registry (SITS-EAST) Investigators. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke* 2012; 43: 1578-83.
3. Kõrv J, Vibo R, Kadlecová P, Kobayashi A, Czlonkowska A, Brozman M, Svirgelj V, Csiba L, Fekete K, Demarin V, **Vilionskis A**, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmed N, Mikulík R; for the Safe Implementation of Treatments in Stroke – East (SITS-EAST) Registry Investigators. Benefit of thrombolysis for stroke is maintained around the clock: results from the SITS-EAST Registry. *Eur J Neurol* 2013; 21: 112-7.
4. **Vilionskis A**, Lukošaitis V, Knoknerienė O, Balčytytė R, Tutlienė N, Filipavičius M, Jatužis D, Budrys V. Intraveninės trombolizės pritaikymas kasdienėje klinikinėje praktikoje Vilniaus miesto ir rajono ligoniams, sergantiems ūminiu išeminiu insultu. *Neurologijos seminarai* 2013; 17: 150-4.
5. **Vilionskis A**, Knoknerienė O, Šeškaitė M, Jatužis D, Budrys V. Ankstyvo neurologinio pagerėjimo po intraveninės trombolizės, gydant ūminį išeminį insultą, klinikinė reikšmė ir prognoziniai veiksniai. *Neurologijos seminarai* 2013; 17: 217-22.
6. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, Svirgelj V, Csiba L, Fekete K, Kõrv J, Demarin V, **Vilionskis A**, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmed N, Wahlgren N; for the Safe Implementation of Treatments in Stroke–Eastern Europe (SITS-EAST)

- Investigators. Role of Preexisting Disability in Patients Treated with Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke. *Stroke* 2014; 45: 770-5.
7. Haršány M, Kadlecová P, Savigelj V, Kõrv J, Kes VB, **Vilionskis A**, Krespi Y, Mikulík R; for the SITS-EAST Investigators. Factors Influencing Door-to-Imaging Time: Analysis of the Safe Implementation of Treatments in Stroke-EAST Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23: 2122-9.
 8. Novotna J, Kadlecova P, Czlonkowska A, Brozman M, Savigelj V, Csiba L, Korv J, Demarin V, **Vilionskis A**, Mikulik R; SITS-EAST Investigators Hyperdense Cerebral Artery Computed Tomography Sign Is Associated with Stroke Severity rather than. Stroke Subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Sep 26. pii: S1052-3057(14)00224-9. doi:10.1016/j.jcerebrovasdis. 2014.04.034 [Epub ahead print]

DISERATCIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI:

1. **Vilionskis A.**, Balčytytė R., Jatužis D., Knoknerienė O., Lukošaitis V., Filipavičius M., Tutlienė N. Intravenous thrombolysis for acute stroke patients in Vilnius area: the barriers for broader implementation in daily practice. 16th Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases, September 28 – October 1, 2011, Tallinn, Estonia. Abstracts.
2. **A. Vilionskis**, O. Knoknerienė, D. Jatužis. The reasons of delayed door to needle time for acute stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. 20th World Congress of Neurology, November 12–17, 2011, Marrakesh, Morocco. Abstracts.
3. **A. Vilionskis**, R. Balčytytė, D. Jatužis, O. Knoknerienė, V. Lukošaitis, M. Filipavičius, N. Tutlienė. Intravenous thrombolysis for acute stroke patients in Vilnius area: the barriers for broader implementation in daily practice. 16th Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases, September 28 – October 1, 2011, Tallinn, Estonia.
4. **A. Vilionskis**, M. Šešeikaitė, O. Knoknerienė, D. Jatužis, V. Budrys. Clinical relevance and prediction of early neurological improvement after

intravenous thrombolysis in acute stroke patients. 7th World Stroke Congress, October 10-13, 2012, Brasilia, Brazil.

5. **A. Vilionskis**, D. Jatužis, A. Kobayashi, M. Brozman, V. Švigelj, L. Csiba, J. Kõrv, V. Demarin, R. Mikulik for the SITS-EAST Investigators. Outcomes of intravenous thrombolysis for different etiological subtypes of acute ischemic stroke in SITS-EAST register. 7th World Stroke Congress, October 10-13, 2012, Brasilia, Brazil.
6. J. Novotna, P. Kadlecova, A. Czlonkowska, M. Brozman, V. Švigelj, L. Csiba, J. Kõrv, V. Demarin, **A. Vilionskis**, R. Mikulik, for the SITS-EAST Investigators. Presence of hyperdense cerebral artery sign on CT scan depends on stroke severity but not on stroke etiology. 7th World Stroke Congress, October 10–13, 2012, Brasilia, Brazil.

STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS:

1. Vaitkus A, **Vilionskis A**, Salokas R. Vaistų, vartojamų migrenos priepuoliui nutraukti analizė. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2001; 5: 46-48.
2. Šiauditenė V, Gleiznienė R, **Vilionskis A**. Tuberozinė sklerozė. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2001; 5: 49-51.
3. **Vilionskis A**, Vaitkus A. Migrenos gydymo sunkumai. Medicina 2002; 38: 679-84.
4. Vilimas A, Barkauskas E, **Vilionskis A**, Rudzinskaitė J, Markūnaitė R. Vertebral Artery Hypoplasia: Importance for the Stroke Development, the Role of the Posterior Communicating Artery, Possibility for Surgical and Conservative Treatment. Acta Medica Lithuaniaca. 2003; 10: 110-4.
5. **Vilionskis A**, Pačkauskas L, Vilimas A, Griškevičius M, Peldžius R. Intraveninės ir selektyvios trombolizės efektyvumas ir saugumas gydant ligonius su ūminiu išeminiu insultu. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2003; 7: 793-801.

6. **Vilionskis A**, Jatužis D, Mackevičius A. ir kt. Intraveninės trombolizės Lietuvoje saugumo ir efektyvumo rezultatai. Neurologijos seminarai. 2005; 9(26): 250-4.
7. **Vilionskis A**, Jatužis D, Pačkauskas L, ir kt. Intraveninės trombolizės reikšmė gydant ūminį išeminį insultą. Neurologijos seminarai. 2005; 9: 229-37.
8. Vaitkus A, **Vilionskis A**. Migrenos sukeltas nedarbingumas. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2004; 8: 730-2.
9. Slautaitė I, Sumkauskaitė M, **Vilionskis A**. Ką mūsų visuomenė žino apie insultą. Neurologijos seminarai. 2007; 11: 35-38.
10. **Vilionskis A**, Ročka S, Slautaitė I, Urbelis I. Piktybinis vidurinės smegenų arterijos sindromas ir jo gydymas. Neurologijos seminarai 2008; 12: 73-81.
11. **Vilionskis A**, Širvinskas A, Slautaitė I. Mechaninių trombektomijų ūminiam išeminiam insultui dėl intrasmegeinių arterijų okliuzijos gydyti pirmoji patirtis Lietuvoje. Neurologijos seminarai 2014; 18: 69-72.