
Pakartotinių išeminių įvykių simptominės vidinės miego arterijos baseine įtaka priešoperacinei pacientų būklei ir atokiosioms neurologinėms baigtims po operacijos

I. Slautaitė
E. V. Barkauskas
A. Mackevičius
K. Laurikėnas

*Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos
ir neurochirurgijos klinikos
Neuroangiochirurgijos centras;
Respublikinė Vilniaus
universitetinė ligoninė*

Santrauka. Pacientai, patyrę pirmuosius išeminius įvykius stenozuotos vidinės miego arterijos (VMA) baseine, turi didelę riziką ankstyvai pakartotinei išemijai išsivystyti. Pagrindinis šių ligonių gydymo metodas yra miego arterijos endarterektomija (MAE), tačiau dalis ligonių jau iki operacijos patiria pakartotinius išeminius įvykius. Pakartotinių išeminių įvykių rizika, esant simptominei VMA stenozei, plačiai akcentuojama, tačiau kokią įtaką pakartotinė išemija turi pacientų atokioms išeitims, duomenų nėra. Šiame darbe tirta pakartotinės galvos smegenų išemijos, esant simptominei VMA stenozei, įtaka pacientų neurologinėi būklei prieš operaciją ir atokioms pooperacinėms baigtims.

Ištyrus 75 simptominius pacientus, operuotus dėl hemodinamiškai reikšmingos VMA stenozės, nustatyta, kad po pirmojo simptominio įvykio iki operacijos išeminiai simptomai kartojo arba progresavo 39 (52 %) ligoniams. Palyginus stabilų įvykių patyrusius pacientus su pakartotinę išemiją patyrusiais pacientais, nustatyta, kad pakartotiniai išeminiai įvykiai lėtina sveikimą ir blogina pacientų būklę iki operacijos, po 3 mėn. ir 1 metų. Vertinant atokias išeitis, pakartotinius įvykius patyrusių ligonių funkcinė būklė yra blogesnė, šioje pacientų grupėje mažiau pacientų, turinčių labai geras baigtis (mRS < 2). Lyginant grupes pagal vidutinę ir sunkią negalią (mRS = 3) turinčių ligonių skaičių atokiuoju laikotarpiu, skirtumo nerasta.

Raktažodžiai: simptominė vidinės miego arterijos stenozė, pakartotinis galvos smegenų infarktas, miego arterijos endarterektomija, neurologinės baigtys.

Neurologijos seminarai 2012; 16(51): 45-52

ĮVADAS

Vidinės miego arterijos (VMA) stenozė yra svarbi ūmios galvos smegenų išemijos priežastis, dėl kurios įvyksta apie 10–20 % galvos smegenų infarktų. Nustatyta, kad tapusi simptomine didelio laipsnio VMA stenozė yra susijusi su didele pakartotinio praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio (PSIP) ir smegenų infarkto rizika, kuri dažniausia ankstyvame periode po pirmojo išeminio įvykio. Atliktų tyrimų duomenimis, įvykus PSIP ar galvos smegenų infarktui, rizika patirti pakartotinius išeminius įvykius ypač didelė pirmomis dienomis ir savaitėmis [1–3]. Pagrindinis

šių ligonių gydymo metodas yra revaskuliarizuojantis gydymas – VMA stentavimas arba endarterektomija [4], rekomenduojamas per 2 sav. po PSIP ar lengvo galvos smegenų infarkto [5, 6]. Tačiau laikas, užtrunkantis nuo pirmųjų smegenų išemijos simptomų iki operacijos, dažnai yra per ilgas ir retai atitinka rekomendacijas, o dalis pacientų, laukdami operacijos, patiria pakartotinę galvos smegenų infarktą [7, 8]. Pakartotinių išeminių įvykių rizika, esant simptominei VMA stenozei, plačiai akcentuojama, tiriami juos nuspėjantys veiksniai, tačiau kokią įtaką pakartotinė išemija turi pacientų būklei ir atokioms išeitims, duomenų nėra.

TYRIMO TIKSLAS

Šiame darbe tyrėme pakartotinės išemijos simptominės VMA baseine įtaką neurologinėi būklei iki operacijos ir atokioms baigtims po 3 mėn. ir 1 metų. Palyginome pakartotinę išemiją patyrusių pacientų būklę, jos dinamiką iki operacijos ir atokiuoju laikotarpiu su pacientų, patyrusių vieną stabilų išeminį įvykį, neurologinės būklės dinamiką ir baigtimis.

Adresas:

*Inga Slautaitė
Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė
Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius
Tel. 236 20 98, mob. tel. (8 698) 48 922
El. paštas slautaite@gmail.com*

PACIENTAI IR METODAI

Tyrimas vyko Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės (buvusios Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės) Neuroangiochirurgijos centro Neurologijos ir Angiochirurgijos skyriuose nuo 2008 m. vasario iki 2011 m. vasario mėn. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komisijos leidimas. Tyrime dalyvavo 75 ligoniai, hospitalizuoti dėl ūmaus galvos smegenų kraujotakos sutrikimo, kuriems buvo nustatyta ipsilateralinės pusės hemodinamiškai reikšminga simptominė VMA stenozė ir atlikta jos endarterektomija. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems miego arterijos endarterektomija (MAE) atlikta dėl hemodinamiškai reikšmingos VMA stenozės, esant galvos smegenų kraujotakos sutrikimui kitame kraujotakos baseine, arba kuriems nustatyti struktūriniai nekraujagysliniai galvos smegenų pažeidimai (tumorai, vandenė, potrauminiai pažeidimai ir pan.).

Tirti ligoniai apžiūrėti hospitalizacijos metu, įvertinta jų neurologinė būklė, ligoniai prospektyviai stebėti iki operacinio gydymo. Surinkti išsamūs retrospektyviniai duomenys apie pirmąjį išeminį įvykį, tikslų jų laiką, trukmę ir simptomus bei pakartotinių įvykių pobūdį, eigą. Neurologinė būklė ir simptomai vertinti remiantis Nacionalinių sveikatos institutų insulto skale (NIHSS), funkcinė būklė – modifikuota Rankin skale (mRS), savarankiškumas kasdienėse veiklose – Barthel indeksu (BI).

Pacientams buvo atliktas bendras ir biocheminis kraujotakos tyrimai, elektrokardiograma ir galvos smegenų kompiuterinė tomografija, brachiocefalinių kraujagyslių ultragarsinis tyrimas ir transkranijinė doplerometrija. Iš paciento ar jo artimųjų surinkti duomenys apie kardiovaskulinių ligų (KVL) rizikos veiksnius ir vartojamus vaistus.

Ligoniai apžiūrėti po operacijos, registruotos pooperacinės komplikacijos. Pacientai pakartotiniai vizitai pakviesti telefonu po 3 mėnesių ir po 1 metų. Jei ligonis per 3 mėnesius mirė, iš artimųjų sužinota mirties data ir priežastis. Atvykę pacientai apžiūrėti neurologo, įvertinta neurologinė funkcinė būklė.

Vertindami baigtis po 3 mėn. ir 1 metų, labai gera baigtimi laikėme, jei paciento būklė buvo vertinama mRS < 2 (nėra simptomų ar yra minimalūs simptomai), gera baigtimi laikėme, kai paciento būklė atokiuoju laikotarpiu buvo įvertinta mRS = 2.

Pakartotiniu galvos smegenų infarktu (GSI) laikėme, kai paciento būklė pablogėjo ne mažiau kaip 4 balais pagal NIHSS arba jei simptomai buvo visiškai išnykę ir vėl atsinaujino. Progresuojančia GSI eiga laikėme būklės pablogėjimą > 2 balais pagal NIHSS, išlikus iki tol buvusiems simptomams.

Statistinė analizė

Tyrimo statistinė analizė atlikta, naudojantis statistiniu programų paketu SPSS 17.0 (*version for Windows*). Kiekybinių kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama, nurodant kiekybinių kintamųjų vidurkį (M) ir standartinį nuokrypį (SN), o kokybinių (diskrečių) kintamųjų – absoliutų

įvertinimą (N) ir procentinę dalį nuo analizuojamos imties (%). Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti buvo taikomas Stjudento t testas, o priklausomoms imtims – Stjudento porinis kriterijus, diskrečių (kokybinių) kintamųjų palyginimui – *Chi* kvadrato nepriklausomumo (χ^2) kriterijus, o esant mažai imčiai, taikytas ir *Fisher* tikslusis testas. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 75 pacientai, patyrę ūmų kraujotakos sutrikimą simptominės VMA baseine. Vertinome visus pakartotinius įvykius, kurie įvyko nuo pirmų išemijos simptomų stenozių VMA baseine iki operacijos. Stebėdami hospitalizuotus pacientus iki MAE, nustatėme, kad 6 ligoniams kartojo PSIP (3 iš jų – *crescendo* tipo PSIP), 8 įvyko pakartotinis GSI, 6 – progresuojantis GSI, 2 ligoniai hospitalizuoti dėl pakartotinio GSI (prieš tai buvo patyrę lengvą insultą su visiškai regresavusiais simptomais). Įvertinus retrospektyvią anamnezę, nustatyta, kad 22 GSI patyrę ligoniai prieš pat hospitalizaciją patyrė PSIP (6 iš jų daugiau nei 1 PSIP). Taigi, vertindami anamnezę ir prospektyviai stebėdami ligonių būklę, nustatėme, kad po pirmojo išeminio įvykio iki operacijos išeminiai simptomai kartojo arba progresavo 39 (52 %) ligoniams. Remdamiesi patirtais išeminiais įvykiais, visus simptominius ligonius suskirstėme į dvi grupes. Pirmą grupę sudarė 36 (48 %) ligoniai, kuriems simptomai nesikartojo, jie patyrė tik vieną išeminį įvykį, šią grupę pavadiname „stabilios išemijos“. Antrąją grupę sudarė 39 (52 %) pakartotinę išemiją patyrę ligoniai. Jai priskyrėme pacientus, kuriems po pirmojo išeminio įvykio iki operacinio gydymo išemija kartojo: patyrusius PSIP ir hospitalizuotus dėl GSI, patyrusius pasikartojančius PSIP, patyrusius progresuojančią ar pakartotinę GSI.

Pirmąją grupę sudarė 11 ligonių, patyrusių PSIP ir 25 GSI, antrąją grupę sudarė 6 ligoniai po PSIP ir 33 ligoniai, patyrę GSI, tačiau palyginę abi grupes pagal galutinę hospitalinio įvykio diagnozę nustatėme, kad abiejose grupėse reikšmingo skirtumo tarp PSIP ir GSI patyrusių ligonių skaičiaus nebuvo (1 lentelė).

Palyginome grupes pagal demografinius ir KVL rizikos veiksnius (2 lentelė). Skirtingoms grupėms priklausantys ligoniai nesiskyrė pagal demografinius rodiklius ir

1 lentelė. Simptominių pacientų pasiskirstymas pagal galutinę klinikinę diagnozę

Kintamasis	Stabili išemija (N = 36)		Pakartotinė išemija (N = 39)		p
	N	%	N	%	
PSIP	11	30,5	6	15,4	0,098
GSI	25	69,4	33	84,6	

PSIP – praeinantysis galvos smegenų išemijos priepuolis, GSI – galvos smegenų infarktas, N – atvejų skaičius.

2 lentelė. Simptominę stabilią ir pakartotinę išemiją patyrusių pacientų pasiskirstymas pagal demografinius ir kardiovaskulinės rizikos veiksnius

Kintamasis		Stabili išemija (N = 36)		Pakartotinė išemija (N = 39)		p
		N	%	N	%	
Lytis	vyras	26	72,2	29	74,4	0,520
Amžius (metais)	Vidurkis ± SN	67,94 ± 8,90		65,41 ± 8,83		0,220
Amžius ≥ 60		29	80,6	29	74,4	0,359
Rūkymas		21	58,3	15	38,5	0,068
Bendras cholesterolis	Vidurkis ± SN	5,39 ± 1,38		5,67 ± 1,18		0,353
	Padidėjęs	20	55,6	30	76,9	0,043
Kreatininas	Vidurkis ± SN	86,36 ± 17,28		92,07 ± 20,92		0,204
	Padidėjęs	1	2,8	5	12,8	0,119
Pirminė arterinė hipertenzija		31	86,1	36	92,3	0,311
Cukrinis diabetas		2	5,6	8	20,5	0,057
Periferinių arterijų liga		4	11,1	12	30,0	0,035
Koronarinė širdies liga		13	36,1	17	43,6	0,336
Persirgęs miokardo infarktas		7	19,4	13	33,3	0,136
AoKŠ - PTKA		7	19,4	5	12,8	0,320
KVL šeimos anamnezė		14	38,9	12	30,8	0,310

KVL – kardiovaskulinės ligos, AoKŠ – aortokoronarinis šuntavimas, PTKA – perkutaninė transluminalinė angioplastika, N – atvejų skaičius, SN – standartinis nuokrypis.

pagal daugumą KVL rizikos veiksnių. Nustatėme tik du reikšmingus skirtumus tarp grupių: pakartotinę išemiją patyrę ligoniai dažniau sirgo periferinių arterijų liga (PAL) ($p = 0,035$) ir turėjo padidintą bendrojo cholesterolio kiekį ($p = 0,043$).

Vertindami neurologinę būklę ir jos dinamiką iki MAE, atskaitos tašku ėmėme hospitalizacijos metu nustatytą NIHSS balą, funkcinę būklę vertinti – mRS vertę. Tiriamųjų grupės palyginome pagal pradinį, nustatytą hospitalizacijos metu, neurologinį pažeidimą (3 lentelė). Analizuodami duomenis, skirtumo tarp pradinės neurologinės ligonių būklės sunkumo nenustatėme. Abiejose grupėse vyravo vidutinio sunkumo neurologinius pažeidimus turintys ligoniai, buvo vienodai lengvą, vidutinį ir sunkų neurologinį pažeidimą turinčių ligonių. Vertinant hospitalinio įvykio metu išsivysčiusius klinikinius simptomus, buvo nustatyti tik du statistiškai reikšmingi skirtumai pagal NIHSS subskales: pakartotinę išemiją patyrusiems ligoniams dažniau buvo pažeista rankos motorinė funkcija ($p = 0,007$), stabilią išemiją patyrusiems ligoniams dažniau nustatyta dizartrijsa ($p = 0,032$).

Vertindami priešoperacinę ligonių būklę, nustatėme, kad stabilią išemiją patyrusių ligonių būklė prieš operaciją buvo statistiškai reikšmingai geresnė, nei pakartotinės išemijos grupėje, vertinant tiek pagal NIHSS balų vidurkį ($p = 0,007$), tiek pagal simptomų neturinčių ligonių (NIHSS = 0) skaičių ($p = 0,003$). Be to, pakartotinę išemiją patyrusiems ligoniams prieš MAE dažniau išliko pažeista rankos motorika ($p = 0,008$), dizartrijsa ($p = 0,032$) ir jutimo sutrikimas ($p = 0,024$).

Skirtingų grupių ligonių funkcinį savarankiškumą (arba funkcinę būklę) palyginome, remdamiesi modifikuota Rankino skale ir Barthel indeksu (4 lentelė). Analizuodami

3 lentelė. Simptominę stabilią ir pakartotinę išemiją patyrusių pacientų neurologinės būklės palyginimas po įvykio ir prieš endarterektomiją

Kintamasis	Stabili išemija (N = 36)		Pakartotinė išemija (N = 39)		p
	N	%	N	%	
Bendras NIHSS (hospitalinis)*	5,81 ± 3,98		5,33 ± 2,54		0,539
NIHSS 4	17	47,2	16	41	0,642
NIHSS 5–13	17	47,2	22	56,4	
NIHSS 14	2	5,6	1	2,6	
Veido parėzė	28	77,8	29	74,4	0,471
Afazija	15	41,7	20	51,3	0,274
Dizartrijsa	12	33,3	5	12,8	0,032
Rankos parėzė	28	77,8	38	97,4	0,010
Kojos parėzė	21	58,3	26	66,7	0,306
Jutimo sutrikimas	25	69,4	33	84,6	0,098
Kiti simptomai	6	16,7	3	7,7	0,201
Bendras NIHSS prieš MAE*	2,19 ± 2,86		4,54 ± 4,27		0,007
NIHSS = 0	17	47,2	6	15,4	0,003
Veido parėzė	13	36,1	21	53,8	0,095
Afazija	9	25,0	15	38,5	0,158
Dizartrijsa	2	5,6	9	23,1	0,032
Rankos parėzė	15	41,7	28	71,8	0,008
Kojos parėzė	11	30,6	18	46,2	0,125
Jutimo sutrikimas	13	36,1	24	61,5	0,024
Kiti simptomai	1	2,8	5	12,8	0,119

* Vidurkis ± standartinis nuokrypis

NIHSS – Nacionalinių sveikatos institutų insulto skalė, MAE – miego arterijos endarterektomija.

4 lentelė. Simptominę stabiliją ir pakartotinę išemiją patyrusių pacientų funkcinio savarankiškumo (būklės) palyginimas po įvykio ir prieš endarterektomiją

Kintamasis		Stabili išemija (N = 36)		Pakartotinė išemija (N = 39)		p
		N	%	N	%	
mRS įvertis po įvykio (hospitalinis)*		2,19 ± 1,22		2,10 ± 0,75		0,693
Barthel indeksas po įvykio (hospitalinis)*		74,58 ± 28,65		74,36 ± 21,65		0,969
mRS prieš MAE*		1,00 ± 1,46		1,90 ± 1,25		0,002
mRS įvertis prieš MAE	0	17	47,2	6	15,4	0,044
	1	7	19,4	7	17,9	
	2	8	22,2	16	41,0	
	3	3	8,3	7	17,9	
	4	1	2,8	1	2,6	
	5	0	0	2	5,1	
Barthel indeksas prieš MAE*		89,58 ± 20,99		78,97 ± 23,54		0,044

* Vidurkis ± standartinis nuokrypis

mRS – modifikuota Rankino skalė, MAE – miego arterijos endarterektomija.

5 lentelė. Simptominę stabiliją ir pakartotinę išemiją patyrusių pacientų būklės dinamika pagal NIHSS nuo hospitalinio laikotarpio iki operacijos

Rezultatas	Stabili išemija (N = 36)		Pakartotinė išemija (N = 39)		p
	N	%	N	%	
Pablogėjo	0	0	6	15,4	< 0,001
Stabilu arba pagerėjo < 4 balais	17	47,2	30	76,9	
Pagerėjo 4 balais	19	52,8	3	7,7	

pateiktus duomenis taip pat nustatėme, kad hospitalizuotų ligonių funkcinė būklė pagal pradinį mRS ir Barthel įvertinimus nesiskyrė. Tačiau prieš pat MAE, pacientai, patyrę vieną stabilų išeminį įvykį, pasižymėjo geresne neurologinė funkcine būkle, palyginus su tais, kuriems įvyko pakartotinių išeminių įvykių: šis skirtumas stebimas vertinant tiek mRS ($p = 0,002$), tiek Barthel indekso įverčių vidurkį ($p = 0,044$). Reikšmingai skyrėsi ir pacientų pasiskirstymas pagal skirtingas mRS vertes: stabilios išemijos grupėje buvo reikšmingai daugiau simptomų neturinčių ir lengvus simptomus turinčių ligonių, ir mažiau vidutinio sunkumo ir sunkią funkcinę būklę turinčių ligonių ($p = 0,044$).

Siekiant įvertinti, kaip keitėsi pacientų būklė iki operacijos, pacientų grupės buvo palygintos pagal kiekvieno paciento būklės dinamiką. Neurologinės būklės dinamikai įvertinti iš pradžių buvo palyginti NIHSS suminio vertinimo pokyčiai. Palyginome grupes pagal pasiskirstymą ligonių, kurių būklė nuo pradinio vertinimo iki operacijos labai pagerėjo (per 4 balus pagal NIHSS), liko nepasikeitusi ar pagerėjo mažiau kaip 4 balais, ir ligonių, kurių būklė prieš operaciją buvo blogesnė 2 balais pagal NIHSS (5 lentelė). Nustatyta, kad skirtingų grupių pacientai skyrėsi neurologinės būklės dinamika iki operacijos: pacientų, kurie patyrė pakartotinius išeminius įvykius, grupėje buvo ne tik daugiau ligonių, kurių būklė prieš operaciją pablogėjo, tačiau šioje grupėje buvo didesnis skaičius pacientų, kuriems fiksuota ryški teigiama dinamika (pagerėjimas 4 balais pagal NIHSS), bei pacientų, kurių

būklė nesikeitė ar pagerėjimas buvo ne toks akivaizdus (< 4 balais).

Norėdami nustatyti, kaip keitėsi pacientų funkcinė būklė, palyginome pacientų grupes pagal mRS įvertinimų pasikeitimą iki operacijos. Būklės pasikeitimu buvo laikomas mRS vertės pasikeitimas bent vienu balu nuo pradinio vertinimo. Čia taip pat nustatyta, kad priešoperacinės būklės skirtumai atsirado dėl to, kad dalies pakartotinę išemiją patyrusių ligonių būklė iki operacijos pablogėjo, o kitiems ligoniams rečiau fiksuotas būklės pagerėjimas, jų būklė dažniau išliko stabili, nei patyrusių stabiliją galvos išemiją pacientų (žr. 6 lentelė).

Papildomai įvertinome perioperacinius duomenis, tačiau skirtumų tarp grupių nenustatėme. Abiejose grupėse laikas nuo išeminio įvykio iki operacijos dienomis nesiskyrė – 28 (77,8 %) stabilios išemijos grupės pacientų ir 34 (87,2 %) pakartotinės išemijos grupės pacientų operuoti per 4 savaites nuo išeminio įvykio ($p > 0,05$). Reikšmingų

6 lentelė. Simptominę stabiliją ir pakartotinę išemiją patyrusių pacientų dinamika pagal modifikuotą Rankin skalę nuo hospitalinio laikotarpio iki operacijos

Rezultatas	Stabili išemija (N = 36)		Pakartotinė išemija (N = 39)		p
	N	%	N	%	
Pablogėjo	0	0	7	17,9	0,003
Stabilu	9	25,0	16	41,0	
Pagerėjo	27	75,0	16	41,0	

7 lentelė. Simptominę stabiliją ir pakartotinę išemiją patyrusių pacientų atokios baigtys po 3 mėn. ir po 1 metų

Kintamasis		Stabili išemija		Pakartotinė išemija		p
		N	%	N	%	
mRS po MAE* (Vidurkis ± SN)		1,22 ± 1,56		2,03 ± 1,27		0,016
mRS po 3 mėn.	Vidurkis ± SN	0,67 ± 1,22		1,27 ± 1,14		0,037
	0	21	65,6	11	30,6	0,006
	1	6	18,8	11	30,6	
	2	0	0	8	22,2	
	3	3	9,4	5	13,9	
4	2	6,3	1	2,8		
mRS po 3 mėn.	01	27	84,4	22	61,1	0,030
	kiti	5	15,6	14	38,9	
mRS po 1 metų	Vidurkis ± SN	0,38 ± 0,82		1,25 ± 1,13		0,003
	0	23	79,3	13	40,6	0,015
	1	4	13,8	8	25,0	
	2	1	3,4	8	25,0	
	3	1	3,4	3	9,4	
4	0	0	0	0		
mRS po 1 m	01	27	93,1	21	65,9	0,009
	kiti	2	6,9	11	34,1	
Barthel indeksas po MAE*		84,31 ± 30,19		77,56 ± 26,05		0,303
Barthel indeksas po 3 mėn.*		91,32 ± 22,58		90,97 ± 14,87		0,938
Barthel indeksas po 1 metų*		97,24 ± 8,41		93,44 ± 11,67		0,153
Mirę ligoniai po 3 mėn.		2	5,6	3	7,7	0,539
Mirę ligoniai po 1m.		3	9,4	5	13,5	0,440

* Vidurkis ± standartinis nuokrypis

mRS – modifikuota Rankino skalė, MAE – miego arterijos endarterektomija.

skirtumų nenustatėme vertindami pooperacinę insultą ir mirtį: per 1 mėn. po operacijos insultą patyrė 3 stabilios išemijos grupės ir 2 pakartotinės išemijos grupės pacientai.

Vertinant atokias neurologines baigtis, po trijų mėnesių pavyko surinkti duomenis iš 32 stabiliją simptominę išemiją patyrusių (nes 2 per šį laikotarpį mirė, su 2 nepavyko susisiekti) ir 36 pakartotinę išemiją patyrusių pacientų (3 mirė). Praėjus metams nuo operacijos duomenys buvo gauti iš 29 stabiliją išemiją ir iš 32 pakartotinę išemiją patyrusių pacientų.

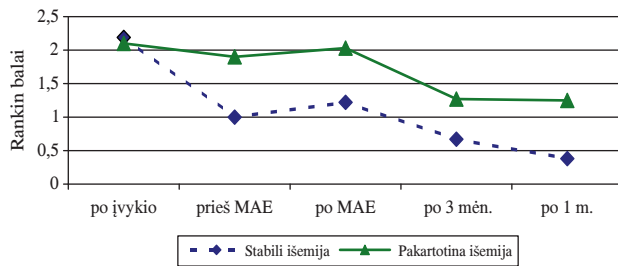
Analizuodami skirtingų grupių ligonių pasiskirstymą pagal mRS ir Barthel indekso vertes (7 lentelė), nustatėme, kad po 3 mėnesių pakartotinius išeminius įvykius iki operacijos patyrusių ligonių funkcinė būklė buvo blogesnė, nei vieną išeminių įvykių patyrusių ligonių ($p = 0,037$), vertinant ligonių būklę mRS vidurkiu. Reikšmingi skirtumai grupėse nustatyti tarp skirtingos funkcinės būklės ligonių pasiskirstymo ($p = 0,006$). Stabilios išemijos grupėje buvo daugiau simptomų neturinčių ir lengvus simptomus turinčių (mRS < 2) ligonių ($p = 0,030$). Tačiau vidutinio sunkumo ir sunkios būklės (mRS = 3) ligonių skaičius tarp grupių nesiskyrė (15,6 % ir 16,7 %, $p = 0,452$). Po 1 metų stebime tą patį reikšmingą pasiskirstymą: stabilijų ligonių būklė išliko geresnė ($p = 0,003$), šioje grupėje buvo daugiau simptomų neturinčių ar minimalius simptomus turinčių ligonių (mRS < 2) (93,1 % ir 65,6 %, $p = 0,009$). Pakartotinę išemiją patyrusių grupėje buvo daugiau vidutinę

negalią (mRS = 3) turinčių ligonių (3,4 % ir 9,4 %), bet skirtumas nebuvo reikšmingas.

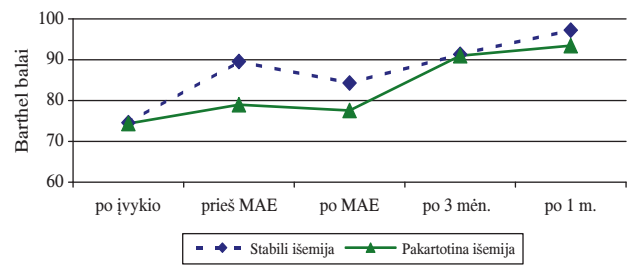
Nors buvo nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp pacientų grupių po 3 mėn. ir po 1 metų vertinant neurologinę būklę mRS klausimynu, tačiau skirtumai vertinant pagal Barthel indekso vidurkį nebuvo reikšmingi. Mirusių pacientų skaičius po 3 mėn. ir po 1 metų abiejose grupėse taip pat nesiskyrė.

Vertindami pakartotinės išemijos įtaką atsigavimui po patirto išeminio įvykio, pritaikėme Stjudento kriterijų priklausomoms imtims ir palyginome to paties paciento rezultatus laikui bėgant. Analizė buvo atliekama kiekvienoje pacientų grupėje atskirai, o rezultatai pavaizduoti grafiškai 1 ir 2 pav. Stabiliją išemiją patyrusių pacientų grupėje buvo fiksuojamas ryškus pacientų būklės pagerėjimas dar iki atliktos MAE, vertinant tiek mRS ($p < 0,001$), tiek Barthel skalėmis ($p < 0,001$), analogiški skirtumai nustatyti tarp pacientų įvertinimo iš karto po įvykio ir praėjus 3 mėn. ($p < 0,001$) bei 1 metams ($p < 0,001$). Vertindami pacientų būklės kaitą nuo priešoperacinio įvertinimo iki matavimų po 3 mėn. ar 1 metų mRS skale, taip pat nustatėme tolimesnį ligonių būklės gerėjimą iki 3 mėn. ($p = 0,018$), kuris tęsiasi ir iki 1 m. ($p < 0,001$). Ligonų būklės teigiamą dinamiką po operacijos patvirtino ir Barthel įvertinimai praėjus 1 metams ($p = 0,017$).

Analizuodami pakartotinius išeminius įvykius patyrusių pacientų rezultatus, nustatėme, kad neurologinės būklės



1 pav. Simptominę stabilią ir pakartotinę išemiją patyrusių pacientų būklės kitimas (mRS) iki MAE, po 3 mėn. ir po 1 metų



2 pav. Simptominę stabilią ir pakartotinę išemiją patyrusių pacientų būklės kitimas pagal Barthel vertinimus iki MAE, po 3 mėn. ir po 1 metų

lės pokyčiai iki operacijos nebuvo reikšmingi, neatsižvelgiant į pasirinktą vertinimo skalę. Tačiau po 3 mėn. ir po 1 metų fiksuojamas tolimesnis ligonio sveikimas, atskaitos tašku pasirinkus tiek pradinis įverčius, tiek priešoperacinę būklę ($p < 0,001$). Šie rezultatai patvirtina, kad iki operacijos nebuvo įvykęs pakankamas sutrikusių funkcijų atstatymas dėl pakartotinių įvykių ar lėtesnio sveikimo, todėl po operacijos stebimas tolimesnis pacientų būklės gerėjimas.

DISKUSIJA

MAE, esant didelio laipsnio stenozei, sumažina simptominių įvykių ir pakartotinės išemijos riziką, todėl operacijos nauda yra ilgalaikė [9]. Tačiau daugumai simptominių pacientų MAE atliekama, prieš tai patyrus keletą išeminių įvykių. Simptominių ligonių pakartotinės išemijos rizika plačiai akcentuojama, tačiau kaip išeminiai įvykiai keičia ligonio būklę, tirta mažai ir tik pavieniuose tyrimuose [6, 10, 11].

Tyrimo metu nustatėme, kad hospitalizacijos metu abiejų grupių ligoniai pagal savo pradinės neurologinės būklės sunkumą nesiskyrė, tačiau prieš operaciją ligonių, patyrusių pakartotinius ar progresuojančius simptomus, būklė buvo sunkesnė, vertinant NIHSS ($p = 0,007$) ir Rankin ($p = 0,002$) skalėmis bei Barthel indeksu ($p = 0,044$). Ligoniams su pakartotiniais simptomais prieš MAE dažniau išliko VMA teritorijos pažeidimui būdingų simptomų (pažeista rankos motorika ($p = 0,008$), dizartrijs ($p = 0,032$) ir jutimo sutrikimas ($p = 0,024$)). Šį atsiradusį skirtumą galima būtų paaiškinti tuo, kad pakartotinės išemijos grupėje dalies ligonių būklė po hospitalizacijos pablogėjo, o kita dalis lėčiau sveiko ($p = 0,003$). Ankstyvos pakartotinės išemijos neigiama įtaka neurologinėi būklei nustatyta ir kituose moksliniuose darbuose. Iš 44 simptominių ligonių, kurie hospitalizacijos metu patyrė pakartotinius išeminius įvykius, po 2 savaičių 19 (11,7 %) nustatyta negalia (< 3 balai pagal mRS) [10]. Mūsų tyrime tokios būklės ligonių prieš MAE pakartotinės išemijos grupėje buvo 25,6 %, lyginant su 11,1 % pakartotinių įvykių nepatyrusių ligonių grupėje. Pablogėjusi ligonio būklė (mRS > 3) yra iššūkis priimant tolimesnį optimalų sprendimą, kadangi daugelyje rekomendacijų nurodoma, kad

MAE indikuotina atlikti po lengvo, neinvalidizuojančio GSI, kai neurologinė būklė vertinama mRS < 2 [6, 12]. Su pakartotine išemija susijusi problema yra ir progresuojantys ar fluktuojantys simptomai. Šių sindromų prognozė, gydant konservatyviai, yra bloga, todėl atrodytų, kad stenozuotos arterijos atvėrimas galėtų stabilizuoti ligonio būklę. Tačiau remiantis tyrimų metaanalizės duomenimis, ūmioje fazėje operuojant nestabilios būklės ligonius rizika operaciniam insultui ir mirčiai padidėja 4,6 karto [13], todėl operuoti progresuojant simptomams nerekomenduojama. Vertindami su operacija susijusias komplikacijas mūsų darbe, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nusta- tėme, kadangi pacientai, kuriems stebėti fluktuojantys ar progresuojantys simptomai, buvo operuoti, kai būklė tapo stabili. Reikėtų pažymėti, kad ne visais atvejais po pirmųjų VMA sukeltų simptomų MAE įmanoma atlikti. Dažniausias laikas, mūsų duomenimis, kai po PSIP įvyko pakartotinis GSI, buvo pirmosios 3 paros, panašiu laiku stebimas insulto progresavimas, o dažniausias laikas pakartotiniam GSI įvykti – 3–11 diena [14]. Tai sutampa su kitų autorių duomenimis [10, 15]. Per šį laikotarpį ištirti ir nukreipti operaciniam gydymui ligonių sudėtinga, ir, kaip rodo daugelio šalių patirtis, nuo pirmųjų simptomų iki operacijos užtrunkama kur kas ilgiau [16, 17]. Tokiu atveju, ypač po PSIP, būtų efektyvus pradinis medikamentinis gydymas, kurio galimybės dažnai iki galo neišnaudotos. Ant- rinės profilaktikos tyrimai rodo, kad per 24 valandas po PSIP paskyrus prieštrombocitinius vaistus, statinus ir ko- regavus KVL rizikos veiksnius, pakartotinių GSI skaičius sumažėja 80 % [18, 19]. Tačiau net ir skiriant optimalų me- dikamentinį gydymą, pakartotinių išeminių įvykių rizika, esant simptominei VMA stenozei, išlieka didelė [10].

Vertindami atokiuosius rezultatus ir baigtis, nustatėme, kad pakartotinius išeminius įvykius iki operacijos pa- tyrusių ligonių funkcinė būklė praėjus 3 mėnesiams po MAE buvo blogesnė, nei patyrusių vieną įvykį ($p = 0,037$). Stabilių vieną išeminių įvykių patyrusių pacientų grupėje po 3 mėn. labai geros baigtys (mRS < 2) buvo nustatytos 84,4 % pacientų, o pakartotinės išemijos grupėje tokių pa- cientų buvo 61,1 % ($p = 0,030$). Tačiau vidutinio sunkumo ir sunkios būklės (mRS > 3) pacientų dalis grupėse nesi- skyrė (15,6 % ir 16,7 %, $p = 0,452$). Tokia pati tendencija išliko ir po 1 metų: stabilų pacientų būklė išliko geresnė ($p = 0,003$), šioje grupėje buvo 93,1 % labai geras baigtis turinčių ligonių (mRS < 2), lyginant su 65,9 % pakartoti-

nus įvykius patyrusių grupėje ($p = 0,009$), tačiau vidutinę negalią (mRS – 3) turinčių ligonių skaičius reikšmingai nesiskyrė. Vertinant būklę po 3 mėn. ir 1 m. Barthel įverčiai, skirtumas nebuvo reikšmingas, ir tai gali būti paaiškinama skirtinga šių skalių reikšme vertinant baigtis po insulto. Barthel indeksas labiausiai atspindi motorikos sutrikimus ir sugebėjimą apsitarnauti, tačiau yra nepakankamai jautrus nedideliems funkcinės būklės kitimams ir pasižymi viršutinės ribos („lubų“) efektu [20], tuo tarpu mRS atspindi subtilesnius, tačiau negalią sąlygojančius sutrikimus, ribojančius asmens darbingumą, bei aktyvų socialinį gyvenimą [21].

Taikant Stjudento kriterijų priklausomoms imtims, nustatyta, kad neurologinės būklės dinamika buvo susijusi su klinicine grupe. Stabilių pacientų būklė reikšmingai pagerėjo iki operacijos ($p < 0,001$) ir po jos, teigiama dinamika stebėta po 3 mėn. ($p < 0,001$) ir po 1 m. ($p < 0,001$). Pacientams, patyrusiems pakartotinę išemiją, reikšmingo pagerėjimo iki operacijos nenustatėme. Tačiau atskaitos tašku pasirinkus tiek pradinį įverčių, tiek priešoperacinę būklę, stebimas tolimesnis ligonio sveikimas iki 3 mėnesių ($p < 0,001$) ir iki 1 metų ($p < 0,001$). Tai rodo, kad pacientų būklė stabilizuojasi po MAE ir pacientai pradeda sveikti. Prienamose duomenų bazėse radome tik vieną panašų darbą, tyrusį pakartotinės išemijos įtaką baigtims po operacijos [11]. Welsh su kolegomis 2004 m. atliko multicentrinį randomizuotą prospektyvinį tyrimą, norėdamas nustatyti, ar ankstyva MAE, mažindama pakartotinių GSI, gerina baigtis po insulto. Iširta 40 ligonių, patyrusių dalinį priekinės smegenų kraujotakos infarktą. Ligoniai, praėjus 7 dienoms nuo patirto GSI, buvo atrenkami ankstyvai – per 24 val. po atrankos (19 pacientų), arba atidėtai – po 6–8 savaitių (21 pacientas), operacijai. Ligoniai nesiskyrė pradinio būklės sunkumu, vertinamu mRS vidurkiu, kuris sudarė 3 balus. Tačiau iš laukiančių operacijos 3 ligoniams insulto simptomai progresavo, 3 pasikartojė PSIP, 3 įvyko VMA okliuzija, todėl iš jų MAE atlikta tik 12 ligonių. Vertinant operuotų pacientų baigtis po 2 ir 6 mėnesių mRS, nustatyta, kad ligonių, operuotų per pirmąją savaitę po insulto, funkcinė būklė buvo reikšmingai geresnė, nei ligonių, kurie, laukdami operacijos, patyrė pakartotinius išeminius įvykius [11].

Tiriant įvairios etiologijos insulto baigtis nustatyta, kad žmonėms, patyrusiems pakartotinį galvos smegenų infarktą, nustatomos blogesnės neurologinės baigtys, jie turi blogesnes prognozes, nei tie, kurie patyrė vieną GSI [22–24], o po 3 mėnesių tarp tų, kurių būklė pablogėjo dėl progresuojančio infarkto ar dėl pakartotinės išemijos, nustatoma daugiau funkciškai nuo aplinkinių pagalbos priklausomų asmenų [25]. Tačiau duomenys apie pakartotinės išemijos įtaką funkcinėms išeitims yra skirtingi. Kopenhagos insulto tyrime nustatytas dvigubai didesnis pakartotinį insultą patyrusių ligonių mirtingumas, o išgyvenusių ligonių funkcinės išeitys ir sveikimo laikas reikšmingai nesiskyrė [24]. Tokie nesutapimai gali būti dėl to, kad insultų išeitys nagrinėjamos neatsižvelgiant į ligos etiologiją, o išeitims vertinti taikomi skirtingi kriterijai. Nurodoma, kad pakartotinę išemiją patyrę pacientai pasižymi ir didesniu mirtin-

gumu [24, 25]. Tačiau mūsų darbe pakartotinę išemiją patyrusių pacientų mirtingumas nesiskyrė nei po 3 mėn. ($p = 0,539$), nei po 1 metų ($p = 0,440$).

Mūsų gauti rezultatai patvirtina, kad pacientai, patyrę išemiją simptominės VMA baseine, turi didelę ankstyvos pakartotinės išemijos riziką, o pakartotiniai įvykiai blogina pacientų būklę ne tik iki MAE, bet ir atokiuoju periodu, šių pacientų sveikimas ir baigtys yra blogesnės. Todėl pasikeitęs požiūris į skubų ligonio ištyrimą ir gydymą, ypač po PSIP ar lengvo, gerėjančio GSI, labiausiai padėtų išvengti šių įvykių ir pagerintų pacientų išeitį.

IŠVADOS

Pakartotiniai išeminiai įvykiai lėtina sveikimą ir blogina pacientų būklę iki operacijos, blogina pacientų būklę po 3 mėn. ir 1 metų. Pacientų, patyrusių pakartotinius išeminius įvykius, funkcinė būklė atokiuoju laikotarpiu yra blogesnė, nei vieną išeminių įvykių patyrusių ligonių, šioje grupėje mažiau labai geras išeitis turinčių pacientų, tačiau reikšmingą negalią turinčių pacientų skaičius atokiuoju laikotarpiu nesiskiria. Gauti rezultatai pagrindžia ankstyvos VMA stenozės diagnostikos ir revaskuliarizuojančio gydymo laiku svarbą.

Gauta:
2011 12 15

Priimta spaudai:
2012 01 02

Literatūra

1. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005; 65: 371–5.
2. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62: 569–73.
3. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 326–8.
4. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet* 1998; 35: 1379–87.
5. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *The Lancet* 2004; 363: 915–24.
6. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Circulation* 2011; 124: e54–130.
7. Randall JK, Ahmed R, Brar AS. Complications during the waiting period for carotid endarterectomy. *Annals of Vascular Surgery* 2009; 23: 436–8.
8. Naylor AR. Known knowns, known unknowns and unknown unknowns: A 2010 update on carotid artery disease. *The Surgeon* 2010; 8: 79–86.
9. Paddock-Eliasziw LM, Eliasziw M, Barr HWK, et al. Long-term prognosis and the effect of carotid endarterectomy in

- patients with recurrent ipsilateral ischemic events. *Neurology* 1996; 47: 1158–62.
10. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodriguez-Campello A, et al. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2009; 40: 2727–31.
 11. Welsh S, Mead G, Chant H, et al. Early carotid surgery in acute stroke: a multicentre randomised pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 200–5.
 12. Naylor A. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2008; 35: 383–91.
 13. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009; 40: e564–72.
 14. Slautaitė I, Barkauskas EV, Mackevičius A, et al. Pakartotinės smegenų išemijos rizika ir ją nuspėjantys veiksniai iki operacinio simptominės vidinės miego arterijos gydymo. *Neurologijos seminarai* 2011; 15(3): 185–92.
 15. Marnane M, Ni Chroinin D, Callaly E, et al. Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy. *Neurology* 2011; 77: 738–43.
 16. Khashram M, Roake JA, Lewis DR. Patient flow to carotid endarterectomy: hastening the patient journey. *ANZ Journal of Surgery* 2010; 80: 406–10.
 17. Kulkarni S, Gohel M, Bulbulia R, et al. The importance of early carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 91: 210–3.
 18. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *The Lancet* 2007; 370: 1432–42.
 19. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *The Lancet Neurology* 2009; 8: 235–43.
 20. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT. Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke* 2000; 31: 1429–38.
 21. Haan R, Limburg M, Bossuyt P, et al. The clinical meaning of Rankin ‘handicap’ grades after stroke. *Stroke* 1995; 26: 2027–30.
 22. Alawneh JA, Moustafa RR, Baron J-C. Hemodynamic factors and perfusion abnormalities in early neurological deterioration. *Stroke* 2009; 40: e443–50.
 23. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, et al. Epidemiology of recurrent cerebral infarction: a medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke* 1999; 30: 338–49.
 24. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997; 48: 891–5.
 25. Weimar C, Miesck T, Buchthal J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 393–7.

I. Slautaitė, E. V. Barkauskas, A. Mackevičius, K. Laurikėnas

INFLUENCE OF RECURRENT ISCHEMIC EVENTS IN THE TERRITORY OF SYMPTOMATIC CAROTID ARTERY ON PREOPERATIVE STATUS AND LATE NEUROLOGICAL OUTCOMES OF PATIENTS AFTER OPERATION

Summary

Patients with recently diagnosed symptomatic ICA stenosis have a high risk of early recurrent ischemic stroke. Endarterectomy is the main choice of treatment of these patients; however, some of them suffer repeated cerebral ischemic events before surgery. The risk of recurrent ischemic symptomatic events are well emphasized, however the influence of them on preoperative patients state and late postoperative neurological outcomes is not studied well. Seventy five patients with first ever ipsilateral cerebral event were prospectively followed until carotid endarterectomy. After the first ischemic event 52% of patients suffered recurrent or progressive ischemia symptoms. It was found that repeated ischemic events prolonged recovery, worsened preoperative patients state and outcomes after 3 months and 1 year. The functional outcomes in patients who had suffered from repeated ischemia after 3 months as well as 1 year after the operation were poorer in comparison with outcomes of the patients who had experienced only one ischemic event, there were less patients who have very good outcomes (mRS<2). The comparison of the groups in accordance with the number of disabled (mRS 3) patients during long-term period showed no statistically significant difference.

Keywords: symptomatic carotid artery stenosis, recurrent stroke, carotid endarterectomy, neurological outcomes.