

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE



Lek. Agata Krajewska

**CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA SKUTECZNOŚĆ KLINICZNĄ
TROMBEKTOMII MECHANICZNEJ NIEOPRZEDZONEJ TROMBOLIZĄ
DOŻYLNĄ U CHORYCH Z NIEDOKRWIENNYM UDAREM MÓZGU**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Przemysław Nowacki

Klinika Neurologii PUM w Szczecinie

Szczecin 2023 r.

*Składam serdeczne podziękowania
Panu prof. dr hab. n. med. Przemysławowi Nowackiemu, promotorowi,
za wyrozumiałość oraz pomoc przy realizacji niniejszej pracy,*

*Pragnę wyrazić wdzięczność Zespołowi Kliniki Neurologii PUM za pomoc w uzupełnianiu
bazy danych na temat pacjentów leczonych trombektomią mechaniczną w Naszym Ośrodku.*

*Dziękuję Mojemu Mężowi, Moim Rodzicom i Teściom za umożliwienie mi poświęcenia się
pisaniu tej pracy,*

Moim córkom, które dodały mi motywacji do pracy i nauczyły mnie, żeby doceniać czas.

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	5
.....	6
1. WSTĘP	6
1.1. Niedokrwienny udar mózgu (NUM)– definicja, epidemiologia i wpływ na system opieki zdrowotnej	6
1.2. Leczenie niedokrwiennego udaru mózgu	7
1.3. Trombektomia mechaniczna (EVT)	8
1.4. Kryteria kwalifikacji do zabiegu trombektomii mechanicznej	8
1.5. Rozszerzone kryteria kwalifikacji do zabiegu trombektomii mechanicznej	9
1.6. Czynniki wpływające na skuteczność kliniczną trombektomii mechanicznej	10
2. CEL PRACY	12
3. MATERIAŁ	12
3.1. Kwalifikacja do badania- Kryteria włączenia	13
4. METODY	14
4.1. Badanie podmiotowe	14
4.2. Badanie przedmiotowe	14
4.2.1. Ocena sprawności funkcjonalnej w zmodyfikowanej skali Rankina	15
4.2.2. Stan neurologiczny w skali NIHSS	15
4.3. Badania dodatkowe	15
4.3.1. Badania neuroobrazowe	16
4.3.2. Zmodyfikowana skala leczenia w niedokrwienu mózgu (mTICI).	16
4.4. Trombektomia mechaniczna	17
4.5. Rozpoznanie chorób współwystępujących	17
4.6. Przebieg badania	18
4.7. Analiza statystyczna	20
5. WYNIKI	21
5.1. Charakterystyka danych demograficznych i klinicznych chorych zakwalifikowanych do badania	21
5.2. Wyniki leczenia za pomocą EVT na podstawie oceny deficytu neurologicznego w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT.	23
5.3. Wyniki leczenia u pacjentów, którzy uzyskali poprawę stanu neurologicznego na podstawie oceny w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT.	26
5.4. Wyniki leczenia za pomocą EVT na podstawie oceny deficytu neurologicznego w skali NIHSS po 7 dniach od EVT.	28

5.5. Wyniki leczenia u pacjentów, którzy uzyskali poprawę stanu neurologicznego na podstawie oceny w skali NIHSS po 7 dniach od zastosowanej interwencji wewnątrznaczyniowej	32
5.6. Wyniki leczenia u pacjentów, u których stwierdzono pogłębienie deficytu neurologicznego na podstawie oceny w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT	34
5.7. Wyniki leczenia u pacjentów, u których stwierdzono pogłębienie deficytu neurologicznego na podstawie oceny w skali NIHSS po 7 dniach od zastosowanej interwencji wewnątrznaczyniowej	36
5.8. Wyniki leczenia w odniesieniu do stanu funkcjonalnego pacjentów ocenianego w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS)	41
6. DYSKUSJA	46
7. OGRANICZENIA PRACY	52
8. WNIOSKI	53
9. STRESZCZENIE	54
10. ABSTRACT	56
11. SPIS TABEL	57
12. SPIS RYCIN	57
13. SPIS SCHEMATÓW	58
14. ZAŁĄCZNIKI	59
Załącznik numer 1	59
Załącznik numer 2	60
Załącznik numer 3	63
15. PIŚMIENNICTWO	64

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- AHA/ASA - ang. *American Heart Association and American Stroke Association*,
Amerykańskie Towarzystwo Udaru Mózgu i Chorób Układu Krążenia
- ASPECTS – ang. *Alberta Stroke Program Early CT Score*, skala do oceny rozległości
wczesnych zmian niedokrwiennych w obrazach tomografii komputerowej
- BMI – ang. *Body Mass Index*
- DBP - ang. *diastolic blood pressure*, ciśnienie rozkurczowe
- EKG - elektrokardiografia
- ESC - ang. *European Society of Cardiology*, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- ESH - ang. *European Society of Hypertension*, Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia
Tętniczego
- EVT- ang. *Endovascular thrombectomy*, trombektomia mechaniczna
- ICH- ang. *Intracranial Hemorrhage*, krwotok śródmózgowy
- IVT – *Intravenous thrombolysis* - tromboliza dożylna
- LDL - ang. *Low Density Lipoprotein*, lipoproteina niskiej gęstości
- MRI - ang. *magnetic resonance imaging*, rezonans magnetyczny
- mRS – ang. *modified Rankin scale*, zmodyfikowana skala Rankina
- m-TICI ang. *modified treatment in cerebral ischemia*, skala mTICI
- NIHSS - ang. *National Institutes of Health Stroke Scale*, Skala Udaru Narodowego Instytutu
Zdrowia
- NUM- niedokrwienny udar mózgu
- PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne
- SBP - ang. *systolic blood pressure*, ciśnienie skurczowe
- TC - ang. *Total Cholesterol*, cholesterol całkowity
- TG – ang. *Triglycerides*, triglicerydy
- TIA - ang. *Transient ischemic attack*, przejściowy atak niedokrwienny
- TK - tomografia komputerowa

1. WSTĘP

1.1. Niedokrwienny udar mózgu (NUM)– definicja, epidemiologia i wpływ na system opieki zdrowotnej

Udar mózgu pod względem częstości zgonów zajmuje drugą pozycję na świecie, po chorobie niedokrwiennej serca, jest on główną przyczyną długotrwałej niepełnosprawności w populacji dorosłych [1,2].

W 2021 r. według danych ogłoszonych przez Ministerstwo Zdrowia, w Polsce zanotowano 76 823 NUM [3]. Liczba ta niesie za sobą istotne implikacje społeczno-ekonomiczne. Szacuje się, że około 70% pacjentów, którzy przeżyli udar mózgu wymaga rehabilitacji [4]. 20 tysięcy pacjentów rocznie zostaje uznanych za niepełnosprawnych. To przekłada się na koszty; szacuje się, że w ciągu roku wydajemy około 704 mln zł na leczenie i rehabilitację oraz 679 mln zł na świadczenia rehabilitacyjne, rentowe i koszty zwolnień chorobowych [5]. Ponadto, istotnym problemem, pomimo wdrażanej profilaktyki wtórnej, pozostają udary nawrotowe.

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Amerykańskie Towarzystwo Udaru Mózgu (ASA) i Chorób Układu Krążenia (AHA) od 1960 roku do 2000 dzięki wprowadzeniu profilaktyki wtórnej zaobserwowano spadek ryzyka nawrotowych NUM z 8,7% do 5% w skali roku [6]. Jest to przede wszystkim związane z włączeniem odpowiedniego leczenia hipotensyjnego, zastosowaniem terapii przeciwplatekowej i poprawą stylu życia [6].

Uznaje się, że największym ryzykiem nawrotu charakteryzują się udary związane z obecnością zwężenia dużego naczynia domózgowego oraz udary pochodzenia sercowo-zatorowego [7,8].

Najmniejszym ryzykiem nawrotu obarczone są udary zatokowe [7,9,10].

Przy profilaktyce nawrotu udaru mózgu o pochodzeniu sercowo-zatorowym, czyli obciążonym dużym ryzykiem nawrotu, leczenie hipotensyjne i przeciwplatekowe nie wystarczy [6,11].

Dlatego szczególnie istotne jest ustalenie etiologii NUM.

Definicja udaru niedokrwiennego mózgu

Według definicji Amerykańskich Towarzystw Udaru Mózgu i Chorób Układu Krążenia z 2013 r. rozpoznanie NUM odnosi się do przypadków, w których dochodzi do wystąpienia

ostrych objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki, czemu towarzyszy co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

1. w badaniu neuroobrazowym lub patologicznym widoczne jest świeże ognisko niedokrwienia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki;
2. objawy kliniczne ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki utrzymują się przez co najmniej 24 godziny lub prowadzą do zgonu, po wykluczeniu innych przyczyn;
3. objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki ustępują w wyniku zastosowanego leczenia reperfuzyjnego (w takim przypadku nie jest konieczne utrzymywanie się objawów klinicznych przez 24 godziny ani wykazanie cech świeżego niedokrwienia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w badaniu neuroobrazowym) [12].

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że badania obrazowe nabierają istotnej wartości klinicznej celem różnicowania dokonanego NUM od przejściowego ataku niedokrwienego (TIA), natomiast kryterium czasu, wcześniej używane do różnicowania tych dwóch zespołów jest mniej istotne w obliczu dowodów na dokonanie się martwicy tkanki nerwowej[13–15]. Definicja ta jest zatem oparta na twardych dowodach a nie na umownych kryteriach czasowych.

1.2.Leczenie niedokrwienego udaru mózgu

Przez wiele lat terapia NUM była ograniczona do leczenia objawowego. W latach 80. XX wieku istotny wpływ na poprawę wyników leczenia miało powstanie oddziałów udarowych, w obrębie których ogólnomedyczna opieka wraz z wczesną rehabilitacją, przyczyniły się do zmniejszenia śmiertelności i poprawy stanu funkcjonalnego chorych[16,17]. Kolejnym krokiem milowym w leczeniu NUM było zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów udaru. Skuteczność tego leczenia wykazało badanie IST (The International Stroke Trial) [18,19]. Dopiero jednak po ogłoszeniu wyników badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych i Udaru (NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke) w 1995 roku, po raz pierwszy uznano, że NUM może być leczony przyczynowo, poprzez dożylnie podanie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (recombinant tissue plasminogen activator - rtPA)[20]. Leczenie to jest dostępne w Polsce od 2003 r. [12]. Skuteczność terapii zależna jest od wielkości i lokalizacji zakrzepu lub zatoru będącego przyczyną zwężenia lub niedrożności naczynia, a ponadto od reaktywności przeszkody na lek[21]. Skuteczność rozumiana jako rekanalizacja tętnicy jest szacowana na 46%, natomiast efektywność kliniczna jest znacznie niższa - sięga

zaledwie 13% [22–25]. Niska efektywność kliniczna odnosi się zwłaszcza do chorych z niedrożnością wewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej i początkowego odcinka tętnicy środkowej mózgu[25–28]. Leczenie farmakologiczne jest zatem u tych pacjentów niewystarczające.

1.3. Trombektomia mechaniczna (EVT)

W latach 80. XX wieku rozpoczęto prace nad skutecznym leczeniem wewnątrznaczyniowym ostrego NUM. Pierwotnie badania dotyczyły dotętniczego podawania leku fibrynolitycznego, ale ze względu na brak istotnej klinicznie przewagi takiej interwencji nad leczeniem dożylnym, większą nadzieję pokładano w instrumentalnym usunięciu zakrzepu ze światła naczynia[29]. W 2013 roku opublikowano wyniki badań klinicznych nad skutecznością leczenia ostrego NUM przy zastosowaniu systemów wewnątrznaczyniowych pierwszej generacji - badania IMS III (Interventional Management of Stroke), SYNTHESIS Expansion, MR RESCUE) [30–33]. Wyniki te nie były optymistyczne, opisano wówczas, że skuteczność interwencji wewnątrznaczyniowych w terapii NUM jest porównywalna do skuteczności dożylniej terapii. Jednak kolejne badania (MR CLEAN, REVASCAT, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, TREVO 2, THRACE) udowodniły, że przy zastosowaniu innych systemów do wewnątrznaczyniowego leczenia NUM - urządzeń drugiej generacji, po odpowiedniej diagnostyce obrazowej i przede wszystkim odpowiedniej kwalifikacji chorych, EVT okazuje się najbardziej skuteczną metodą leczenia NUM w przebiegu niedrożności dużych naczyń domózgowych [34–44].

Obecnie do EVT używane są zarówno systemy aspiracyjne, podobne do urządzeń pierwszej generacji oraz stent-retrievery, a obie metody uznawane są za równorzędne [45–48].

W Polsce w grudniu 2018 roku ogłoszono program pilotażowy EVT w leczeniu NUM. W pierwszej fazie programem objęto siedem specjalistycznych ośrodków, obecnie realizowany jest on przez 24 ośrodki w Polsce, w tym Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego w Szczecinie[49,50].

1.4. Kryteria kwalifikacji do zabiegu trombektomii mechanicznej

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia NUM opracowane w 2019 roku przez Grupę Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) oparte są na kryteriach kwalifikacji do leczenia NUM opublikowanych przez AHA/ASA w 2018 r. Do leczenia kwalifikują się pełnoletni pacjenci z udarem mózgu wskutek zamknięcia dużego

naczynia wewnątrzczaszkowego: tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA – internal carotid artery) lub tętnicy środkowej mózgu (MCA – middle cerebral artery) w segmencie M1, którzy przed doznaniem udaru mózgu byli sprawni, oceniani na 0-1 w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) [32,35]. U pacjentów, którzy uzyskali w National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) co najmniej 6 punktów, należy podejrzewać zwężenie dużego naczynia dogłowego i rozszerzyć diagnostykę w kierunku kwalifikacji do zabiegu EVT[51–53]. Kryteria kwalifikacji uwzględniają też wynik w analizie Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS); wymagane jest uzyskanie co najmniej 6 punktów. Skala ta pozwala na ocenę rozległości wczesnych zmian niedokrwiennych w obrazach tomografii komputerowej. Obejmuje zakres od 0 do 10 pkt. 10 pkt. oznacza stan prawidłowy, natomiast za każdy obszar objęty widocznymi wczesnymi zmianami niedokrwiennymi odejmowany jest 1 punkt. Skala ASPECTS jest skorelowana z rokowaniem [54,55].

Obecnie, standardowo zabieg EVT wykonywany jest wówczas, gdy do udaru doszło w ciągu poprzedzających 6 godzin.

1.5. Rozszerzone kryteria kwalifikacji do zabiegu trombektomii mechanicznej

Według opublikowanych w 2018 r. wyników badań DAWN i DEFUSE-3, interwencja wewnątrznaczyniowa po przekroczeniu standardowego okna czasowego do zabiegu EVT jest możliwa, a przede wszystkim skuteczna, u starannie wybranej grupy chorych. Kryteria kwalifikacji do obu badań opierają się na założeniu, że pomimo upływu czasu, w którym u znacznej grupy chorych dochodzi do martwicy tkanki nerwowej mózgowia, u części pacjentów pozostaje obszar penumbry (półcienia), możliwy do uratowania poprzez rekanalizację naczynia i przywrócenie przepływu mózgowego. W protokole badania DAWN uznano, że ten obszar możliwy jest do uratowania w czasie 24 godzin od pojawienia się pierwszych objawów, natomiast w protokole badania DEFUSE-3 w czasie 16 godzin [56,57].

Do leczenia w przedłużonym oknie czasowym – wynoszącym 24 godziny według protokołu DAWN- kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdza się niedopasowanie, czyli „mismatch” kliniczno-radiologiczny. Niedopasowanie rozumiane jest jako ciężki deficyt kliniczny – oceniony na co najmniej 10 punktów w skali NIHSS, przy stosunkowo niewielkim ognisku martwicy, utożsamianym z niewielkim ogniskiem restrykcji dyfuzji w badaniu rezonansu magnetycznego lub obniżonym parametrem CBF w badaniu perfuzji TK.

Według protokołu DEFUSE-3 do trombektomii kwalifikuje się pacjentów w oknie czasowym między 6 a 16 godziną od pojawienia się objawów w oparciu o „mismatch” radiologiczny. Pod uwagę brane jest niedopasowanie pomiędzy obszarem mózgu, który w badaniach

radiologicznych najbardziej odpowiada obszarowi martwicy, a obszarem mózgu, który odpowiada obszarowi o obniżonej perfuzji, ale nie doszło jeszcze do zmian o charakterze martwicy (strefa penumbry). Obszar martwicy jest utożsamiany ze stwierdzeniem ogniska restrykcji dyfuzji w sekwencji DWI w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) lub obniżeniem parametru mózgowego przepływu krwi (CBF) w badaniu perfuzji TK. Obszar penumbry rozpoznawany jest w sekwencji PWI w badaniu MRI, a w badaniu perfuzji TK penumbrze najbardziej odpowiada wydłużenie czasu do uzyskania maksymalnego przepływu (Tmax).

Opublikowanie wymienionych badań klinicznych było jednym z największym przełomów w leczeniu NUM. Obecne zalecenia leczenia pacjentów metodą EVT, opracowane przez AHA/ASA uwzględniają chorych spełniających kryteria włączenia do powyższych badań klinicznych. Wyniki tych badań udowadniają, że przy odpowiedniej kwalifikacji chorych, korzyści z leczenia odnoszą osoby, które według starych kryteriów, ze względu na przekroczenie sztywnych ram czasowych, byłoby zdyskwalifikowani do leczenia i nie mieliby szansy na powrót do sprawności. Wyniki tych badań wskazują też jak istotna jest odpowiednia kwalifikacja pacjentów. Od czasu ogłoszenia wyników obu badań, wielu autorów zastanawiało się nad tym, jakie jeszcze czynniki mogą wpływać na skuteczność leczenia wewnątrznaczyniowego, i którzy pacjenci uzyskają najlepsze wyniki leczenia [58].

1.6.Czynniki wpływające na skuteczność kliniczną trombektomii mechanicznej

Zdecydowanie najwięcej badań obecnie poświęconych jest ocenie wpływu wartości ciśnienia tętniczego, stwierdzanego w czasie EVT na skuteczność kliniczną leczenia. Kwestionowany jest zarówno wpływ zbyt wysokich, jak i zbyt niskich wartości ciśnienia tętniczego, a w najnowszych badaniach coraz więcej uwagi zwraca się na ocenę wpływu chwilowej zmienności wartości ciśnienia tętniczego (*ang. blood pressure variability, bpv*). Celem wielu z tych badań jest stworzenie zakresu wartości ciśnienia tętniczego dla wartości skurczowych oraz rozkurczowych, które związane są z najlepszymi klinicznymi efektami EVT.

Wśród kryteriów kwalifikacji do EVT znajduje się zalecenie, aby do trombektomii kwalifikować pacjentów, którzy mają deficyt neurologiczny oceniony na co najmniej 6 punktów w skali NIHSS. Jest to uzasadnione wynikami badań klinicznych, wskazujących na fakt, że chorzy z takim deficytem neurologicznym częściej mają udar w przebiegu niedrożności dużego naczynia, i to ta grupa pacjentów odnosi największe korzyści z leczenia. Pozostaje natomiast pytanie o to, czy osoby z bardzo dużym deficytem neurologicznym będą

rokowały gorzej i czy powinni być standardowo kwalifikowani do leczenia wewnątrznaczyniowego.

Wiele badań poświęca się także innym czynnikom, które mogą mieć związek ze skutecznością kliniczną EVT. Wśród czynników zwracających największą uwagę znajdują się: podwyższona temperatura ciała w czasie wykonywania zabiegu EVT, hiperglikemia, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego przy przyjęciu do szpitala. Czynniki te wydają się mieć związek z gorszym stanem funkcjonalnym pacjentów, niezależnie od stopnia uzyskanej reperfuzji [58,59].

Niejasny jest wpływ dyslipidemii, a także stężeń poszczególnych frakcji cholesterolu na rokowanie u chorych poddawanych EVT. Chociaż dyslipidemia jest uznanym czynnikiem ryzyka NUM, część autorów wskazuje na korzystny wpływ na rokowanie odległe, wysokich wartości frakcji LDL cholesterolu we krwi, w okresie bezpośrednio po zabiegu EVT.

W literaturze obecne są prace kwestionujące nawet wczesne obniżanie wartości LDL. Przyjęcie, że cholesterol jest materiałem budulcowym dla błon komórkowych, a więc przydatnym w ochronie obszaru penumbry, wydaje się zbytnim uproszczeniem. Ponadto, statyny to grupa leków, która poza działaniem hipolipemizującym, posiada działanie plejotropowe, w tym działanie stabilizujące blaszki miażdżycowe, ochronne na śródbłonek, przeciwzapalne, a ponadto wpływa na układ krzepnięcia i fibrynolizy [60]. Właściwości te dostatecznie uzasadniają postępowanie hipolipemizujące u osób z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Pytania o wpływ wspomnianych wyżej potencjalnych, a także do tej pory nieznanymi czynników na skuteczność EVT u pacjentów z NUM pozostają otwarte.

O ile chory spełnia kryteria, w standardzie postępowania za pomocą EVT leży poprzedzające zastosowanie trombolizy przy użyciu IVT, aczkolwiek obecnie 20% chorych otrzymujących leczenie EVT, nie jest kwalifikowanych do leczenia trombolitycznego, bowiem nie spełniają oni kryteriów włączenia do takiej terapii, przede wszystkim z powodu przyjmowania leków przeciwkrzepliwych lub przekroczenia dopuszczalnego czasu pomiędzy początkiem objawów NUM, a włączeniem IVT[61,62].

2. CEL PRACY

Przełom w leczeniu swoistym NUM, obserwowany w ostatnich latach, związany jest niewątpliwie także ze sprecyzowaniem kryteriów kwalifikacji do zabiegu trombektomii. Opisanie czynników związanych z poprawą rokowania u pacjentów leczonych zabiegowo, umożliwiło wprowadzenie tej metody do standardów leczenia. Istotę pracy stanowi analiza czynników wpływających na skuteczność lub nieskuteczność EVT u pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów kwalifikacji do trombolizy dożylniej lub posiadali do niej przeciwwskazania, w związku z czym przyczynowo leczeni byli jedynie przy użyciu EVT.

Celem tej pracy jest:

- 1/ określenie, które czynniki mogą wpływać korzystnie na skuteczność kliniczną leczenia chorych z udarem mózgu metodą EVT niepoprzedzoną trombolizą dożylną (IVT)
- 2/ wyodrębnienie ewentualnych czynników, związanych z osiągnięciem gorszych efektów klinicznych w tej grupie pacjentów

3. MATERIAŁ

Analizie prospektywnej poddano dane medyczne 477 pacjentów z NUM, leczonych w Klinice Neurologii SPSK1 PUM w Szczecinie za pomocą przezcewnikowej EVT naczyń domózgowych lub wewnątrzczaszkowych, w ramach programu terapeutycznego.

Badaniem objęto okres od początku trwania programu, czyli od 1 lipca 2019 r. do 31 sierpnia 2022 r.

Do badania włączono dane medyczne 211 pacjentów, u których przed EVT nie zastosowano wyprzedzającej IVT. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2019 r. nie spełniali oni kryteriów kwalifikujących do leczenia IVT lub mieli przeciwwskazania do takiego leczenia (u 65 pacjentów - 30,8% było to przekroczone okno czasowe do leczenia IVT, natomiast 78 chorych - 36,9% przyjmowało NOAC lub VKA z INR >1,7).

U 8 pacjentów (3,8%) dyżurny specjalista neurolog zdecydował się na dopuszczalne przez wytyczne odstępstwo od standardowego protokołu postępowania uznając, że korzyści spodziewane z leczenia wewnątrznacyniowego przeważać będą nad ryzykiem ewentualnych powikłań i zakwalifikował chorych z deficytem neurologicznym ocenianym jako niewielki w skali NIHSS, czyli wynoszący poniżej 6 punktów.

3.1.Kwalifikacja do badania- Kryteria włączenia

Analizie poddano dane pacjentów spełniających poniższe kryteria:

1. Wiek powyżej 18 rż.
2. Wykonana EVT zgodnie z wytycznymi postępowania w NUM, opracowanymi przez PTN w 2019 r.
3. Niezastosowanie wyprzedzającego leczenia trombolitycznego

4. METODY

4.1. Badanie podmiotowe

Na podstawie badania podmiotowego uzyskano następujące dane:

- wiek i płeć pacjenta,
- obciążenie zaburzeniami gospodarki lipidowej, zastosowane leczenie hipolipemizujące,
- obciążenie nadciśnieniem tętniczym,
- obciążenie chorobami serca: chorobą niedokrwienną serca z/bez przebytego zawału mięśnia sercowego, migotaniem przedsionków,
- zastosowane leczenie przeciwplatekcyjne lub przeciwkrzepliwe,
- obciążenie przebyłym epizodem/epizodami niedokrwiennymi mózgu,
- obciążenie zaburzeniami gospodarki węglowodanowej,
- obciążenie miażdżycą zarostową tętnic obwodowych,
- stosowanie używek: spożywanie alkoholu (brak lub sporadycznie/regularnie lub ciągi), palenie papierosów (nie pali/pali),
- stosowanie hormonalnej terapii zastępczej/antykoncepcji doustnej.

4.2. Badanie przedmiotowe

Badaniem przedmiotowym oceniono:

- wzrost i masę ciała, na podstawie których wyliczono wskaźnik masy ciała (Body Mass Index - BMI),
- ciśnienie tętnicze (w chwili przyjęcia do szpitala, w trakcie zabiegu mechanicznej trombektomii mierzone co 5 minut oraz w pierwszej dobie hospitalizacji, mierzone co godzinę),
- temperaturę ciała,
- stan internistyczny,
- stan funkcjonalny chorego według zmodyfikowanej skali Rankina przed wystąpieniem udaru, w dniu wypisu ze szpitala i po 30 dniach od zastosowanego leczenia. Oceny tej dokonano w czasie wizyty lub teleporady w Przyklinicznej Poradni Neurologicznej (zmodyfikowana skala Rankina – załącznik nr 1),
- stan neurologiczny za pomocą skali niepełnosprawności NIHSS w chwili pojawienia się pacjenta w Neurologicznej Izbie Przyjęć, bezpośrednio przed zabiegiem EVT, w 24 godzinie i w 7 dobie po zabiegu EVT oraz w dniu wypisu ze szpitala (skala NIHSS – załącznik nr 2),

4.2.1 Ocena sprawności funkcjonalnej w zmodyfikowanej skali Rankina

Zmodyfikowana skala Rankina określa stopień niepełnosprawności chorego po NUM i jest narzędziem ułatwiającym ocenę stopnia powrotu do zdrowia przez pacjenta wraz z czasem ubiegającym od doznanego udaru. W skali od 0 do 6, stopień 0 oznacza pełną sprawność i niezależność od otoczenia, 5 oznacza całkowitą niesprawność, natomiast wynikiem 6 oznaczany jest zgon pacjenta [63]. Wiele badań klinicznych wskazuje jako dobry wynik, uzyskanie 0 do 2 punktów; wynik ten interpretowany jest jako pełna niezależność od osób trzecich [64].

4.2.2. Stan neurologiczny w skali NIHSS

Skala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) jest obecnie najczęściej stosowaną skalą służącą do oceny deficytu neurologicznego. W skali tej wynik 0 pkt oznacza stan prawidłowy, a maksymalnie niekorzystny wynik to 42 pkt (wskazuje na bardzo ciężki udar mózgu). Skalę NIHSS charakteryzuje wysoka wartość prognostyczna w zakresie śmiertelności po 7 dniach i 3 miesiącach od udaru [65].

4.3. Badania dodatkowe

Niezbędne było wykonanie następujących badań dodatkowych:

- elektrokardiogramu i/lub 24-godzinnego zapisu elektrokardiograficznego,
- badania neuroobrazowego przy przyjęciu oraz dobę po wykonanym zabiegu EVT: TK lub MRI głowy,
- angiografii metodą tomografii komputerowej (angio-TK) lub angiografii metodą rezonansu magnetycznego głowy (angio-MRI),
- klasycznej cyfrowej angiografii subtrakcyjnej jako badania diagnostycznego i pozwalającego na ocenę skuteczności terapeutycznej w zmodyfikowanej skali leczenia w niedokrwieniu mózgu (*ang. modified treatment in cerebral ischemia*, skala mTICI – załącznik nr 3)
- badań laboratoryjnych: morfologii krwi obwodowej, stężenia CRP, kreatyniny, glukozy w surowicy krwi, lipidogramu na czczo (trójglicerydów-TG, całkowitego cholesterolu CH- całk., LDL cholesterolu, HDL cholesterolu), markerów martwicy mięśnia sercowego: CK-MB, troponiny T

Badania laboratoryjne wykonywane były w Laboratorium Centralnym SPSK1 w Szczecinie; usługa ta wykonywana jest przez firmę - medyczne laboratorium Diagnostyka Sp. z o.o.

4.3.1. Badania neuroobrazowe

Badania obrazowe mózgowia wykonane zostały w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownikiem Zakładu jest prof. dr hab. n. med. Wojciech Poncyłjusz. Do wykonania badania TK głowy wykorzystywano 64- rzędowy aparat Somatom Definition AS+ firmy Siemens o parametrach: minimalna szerokość warstwy: 0,7 mm, lampa o obrocie 0,28/360 stopni. Do wykonania badania MRI wykorzystano aparat GE DISCOVERY MR 450 o 1,5 - teslowej sile pola magnetycznego, z minimalnymi szerokościami warstw: 0,3mm, 1 mm w sekwencjach trójwymiarowych. Do wykonania badania subtrakcyjnej angiografii numerycznej i zabiegu EVT wykorzystano aparat naczyniowy Azurion Clarity IQ firmy Philips.

4.3.2. Zmodyfikowana skala leczenia w niedokrwieniu mózgu (mTICI).

Skala mTICI służy ocenie stopnia udrożnienia naczynia na podstawie obrazów uzyskanych w badaniu angiograficznym. Skala pierwotnie służyła jako narzędzie do oceny stopnia rekanalizacji, uzyskanego poprzez IVT. Została zmodyfikowana i uproszczona, a nazwę zmieniono ze względu na jej rosnące zastosowanie do oceny efektów leczenia zabiegowego [66]. W skali wyróżnia się 4 stopnie. 0 oznacza całkowitą niedrożność naczynia, a 3 oznacza całkowicie prawidłowy przepływ przez wcześniej niedrożne naczynie. W stopniu 2 wyróżnia się dodatkowo 2 podstopnie. Jest to 2A, oznaczający przepływ przez naczynie, zaopatrujący poniżej 50% terytorium unaczynienia i 2B oznaczający, że przepływ przez wcześniej niedrożne naczynie jest na tyle sprawny, aby zaopatrzyć przynajmniej 50% terytorium za zwężeniem [67]. Podstopnie zostały wyróżnione ze względu na ich wartość prognostyczną względem stanu funkcjonalnego pacjentów po zastosowanym leczeniu. Od 2019 roku część autorów zaczęła używać skali, w której dodany został trzeci podstopień - 2C, który miałby określać przepływ przez naczynie bliski kompletnemu (90-99%), skala po kolejnej modyfikacji nosiłaby nazwę „rozszerzonej skali leczenia w niedokrwieniu mózgu” (*ang. expanded treatment in cerebral infarction scale -eTICI*)[67–70]. Obecnie za skuteczną reperfuzję uznaje się uzyskanie stopnia 2B lub wyżej, czyli przywrócenie przepływu krwi w ponad połowie dotychczasowego obszaru unaczynienia [12,67–69,71].

4.4 Trombektomia mechaniczna

Zabiegi EVT wykonywane były przez lekarzy specjalistów w zakresie radiologii interwencyjnej, mających doświadczenie w leczeniu wewnątrznacyniowym chorób naczyń mózgowych, w tym w trombektomii mechanicznej, w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Wszystkie zabiegi przeprowadzane w tym Ośrodku prowadzone były w znieczuleniu ogólnym (*ang. General anaesthesia - GA*).

4.5 Rozpoznanie chorób współwystępujących

W trakcie hospitalizacji, jeśli nie były znane wcześniej, rozpoznawano następujące choroby: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, cukrzycę, migotanie przedsionków, chorobę niedokrwinną serca, nawrotowy niedokrwieny udar mózgu oraz powikłania związane z wykonanym zabiegiem – krwiak/tętniak rzekomy tętnicy udowej, zakrzepicę tętnicy udowej, krwawienie śródmózgowe lub podpajęczynówkowe.

Kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego było stwierdzenie w co najmniej dwóch pomiarach wartości ciśnienia skurczowego równego lub wyższego niż 140mmHg i/lub rozkurczowego równego lub wyższego niż 90 mmHg, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019r [72] (początek badań do niniejszej rozprawy).

Rozpoznanie cukrzycy stawiane było po wykluczeniu przejściowej hiperglikemii spowodowanej udarem na podstawie wartości glikemii z krwi żyłnej: u chorych, u których stwierdzono glikemię równą lub wyższą niż 200mg/dl o dowolnej porze dnia, u chorych, u których dwukrotnie na czczo stwierdzono glikemię równą lub wyższą od 126 mg/dl, u chorych, u których w doustnym teście tolerancji glukozy stwierdzono glikemię równą lub wyższą niż 200mg/dl [73].

Migotanie przedsionków rozpoznawano na podstawie zapisu podstawowego EKG lub rejestracji EKG metodą Holtera [73].

Rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca oparto na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego, wykorzystując elektrokardiogram i/lub 24-godzinny zapis elektrokardiograficzny, a także na podstawie badania echokardiograficznego i wyników badań laboratoryjnych (troponina T, CK-MB) [73].

Nawrotowy udar niedokrwieny rozpoznawany był na podstawie objawów klinicznych i badania neuroobrazowego [12].

Ewentualne powikłania zabiegu EVT określano, uwzględniając:

- objawy kliniczne, badania neuroobrazowe, wykonywane rutynowo w 22-36 godzin po zabiegu EVT, lub wcześniej w przypadku istotnego pogorszenia stanu neurologicznego
- w uzasadnionych klinicznie przypadkach, wynik badania USG Doppler tętnicy udowej w miejscu nakłucia tętnicy [12].

Dyslipidemię rozpoznawano na podstawie odchyleń w zakresie którejkolwiek z frakcji cholesterolu całkowitego (TC), ang. Total Cholesterol), lipoprotein o dużej gęstości (HDL, ang. High Density Lipoprotein), lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, ang. Low Density Lipoprotein) i triglicerydów (TG, ang. Triglycerides). Za normy przyjęto podane przez laboratorium Diagnostyka kryteria zgodne z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) i Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) [2]. (Obowiązujące normy w trakcie trwania badania: TC 115,00-190,00 mg/dl, frakcja HDL \geq 45 mg/dl, frakcja LDL $<$ 115 mg/dl (dotyczy osób zdrowych oraz z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym), $<$ 100 mg/dl dla chorych z dużym ryzykiem i $<$ 70 mg/dl z bardzo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, natomiast dla TG \leq 150 mg/dl).

4.6. Przebieg badania

Pacjentów podzielono na dwie grupy w oparciu o zmiany w punktacji uzyskanej w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT w stosunku do stanu neurologicznego stwierdzonego tuż przed wykonaniem zabiegu. Do grupy pierwszej (Grupa I) zaliczono pacjentów, u których stwierdzono poprawę stanu neurologicznego, do drugiej (Grupa II) - chorych, u których stwierdzono pogłębienie deficytu neurologicznego.

W następnej kolejności dokonano podziału chorych na dwie podgrupy, zależnie od wielkości poprawy w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT w porównaniu ze stanem neurologicznym w skali NIHSS tuż przed zabiegiem EVT: pacjentów z poprawą powyżej 10 pkt włączono do Podgrupy A, z poprawą do 10 pkt – do Podgrupy B.

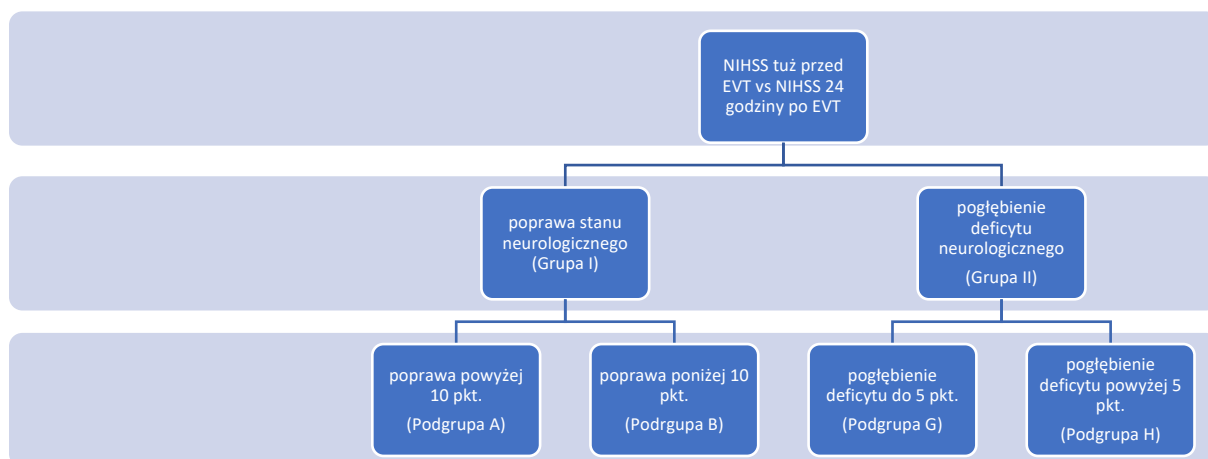
W kolejnym etapie analizy pacjentów podzielono na dwie podgrupy w oparciu o zmiany w punktacji uzyskanej w skali NIHSS po 7 dniach od EVT w stosunku do stanu neurologicznego stwierdzonego tuż przed wykonaniem zabiegu. Do Podgrupy C zaliczono

pacjentów, u których stwierdzono poprawę stanu neurologicznego, do Podgrupy D - chorych, u których stwierdzono pogłębienie deficytu neurologicznego.

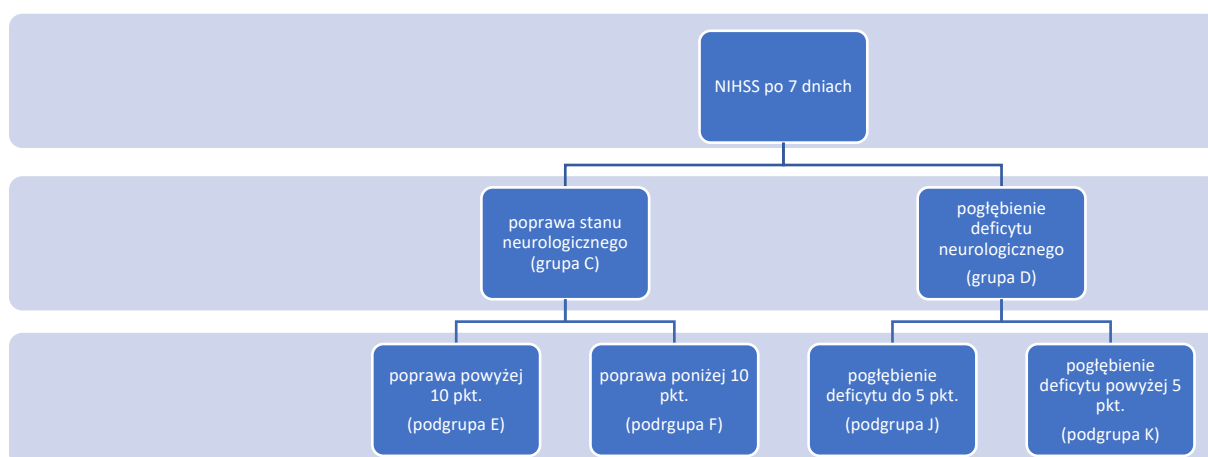
Kolejno, podzielono chorych na podgrupy, zależnie od wielkości poprawy w skali NIHSS po 7 dniach od EVT w porównaniu ze stanem neurologicznym w skali NIHSS tuż przed zabiegiem EVT: chorych z poprawą powyżej 10 pkt włączono do Podgrupy E, a z poprawą do 10 pkt – do Podgrupy F.

Analizując pacjentów pod kątem pogłębienia deficytu w skali NIHSS w 24 godziny po wykonaniu EVT, chorych podzielono na dwie Podgrupy – z pogłębieniem deficytu do 5 pkt w porównaniu z badaniem tuż przed EVT (Podgrupa G) oraz z pogłębieniem powyżej 5 pkt w porównaniu z badaniem tuż przed EVT (Podgrupa H).

Porównując pogłębienie deficytu w skali NIHSS po 7 dniach od wykonania EVT, pacjentów podzielono na kolejne dwie podgrupy – z pogłębieniem deficytu do 5 pkt w porównaniu z badaniem tuż przed EVT (Podgrupa J) oraz z pogłębieniem powyżej 5 pkt w porównaniu z badaniem tuż przed EVT (Podgrupa K) – Schemat 1,2.



Schemat 1. Schemat przedstawiający kolejne etapy analizy pacjentów poddanych leczeniu EVT w odniesieniu do stanu neurologicznego po 24 godzinach od zastosowanego leczenia



Schemat 2. Schemat przedstawiający kolejne etapy analizy pacjentów poddanych leczeniu EVT w odniesieniu do stanu neurologicznego po 7 dniach od zastosowanego leczenia

4.7. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu licencjonowanego programu Statistica 13.3 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK, USA). Do zaprezentowania charakterystyki grupy wykorzystano średnie, mediany i odpowiednio: odchylenia standardowe, dolny i górny kwartył, a ponadto licznosci i procenty. Ocena normalności rozkładu badanych zmiennych wykonano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Analizę jednorodności wariancji wykonano z zastosowaniem testu Levene'a. W prawie wszystkich analizach uzyskano rozkład odbiegający od normalnego lub niejednorodność wariancji, dlatego do dalszej analizy danych ilościowych zastosowano testy nieparametryczne. Analizę różnic pomiędzy danymi w dwóch głównych grupach i w podgrupach wykonano przy użyciu testu U Manna-Whitney'a. Do analizy danych jakościowych zastosowano test chi-2, jeśli występowała niska liczebność w podgrupie, zastosowano poprawkę Yatesa. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego na przeprowadzenie badania.

5. WYNIKI

5.1. Charakterystyka danych demograficznych i klinicznych chorych zakwalifikowanych do badania.

W tabeli 1 zaprezentowano charakterystykę danych demograficznych i wybranych danych klinicznych wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania. W analizowanej grupie średni wiek pacjentów wynosił $69,75 \pm 12,84$ lat. Analizie poddano 98 (46,4%) kobiet oraz 113 (53,6%) mężczyzn. Podkreślenia wymaga odsetek pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze, wynoszący 86,8%, a z migotaniem przedsionków - 48%. Pacjenci stosujący leki przeciwkrzepliwie (antykoagulanty) stanowili 36,9% osób zakwalifikowanych do badania.

Średnia wartość glikemii przy przyjęciu do szpitala (przygodnej) wynosiła 142,4 mg/dl. Deficyt neurologiczny, mierzony w skali NIHSS przy przyjęciu do szpitala wynosił średnio 15,6 punktów, a średnia wartość deficytu bezpośrednio przed wykonaniem EVT - 16 punktów.

Tabela I. Dane demograficzne i kliniczne chorych poddanych analizie

Parametr	Wartości
Wiek (lata), n=211	min 19 - max 92 M=69,8 SD=12,8 Me=71
BMI, n=211	Min 19,9 - max 56 M=27,9 SD=5,6 Me=26,8
Płeć (kobiety)	46,4%
Nadciśnienie tętnicze	86,8%
Choroba niedokrwienna serca	35,5%
Przebyty zawał mięśnia sercowego	18%
Migotanie przedsionków	48%
Cukrzyca	27%
Przebyty udar niedokrwienny mózgu	19%
Dyslipidemia	45%
Palenie papierosów	39%
Regularne spożywanie alkoholu	14%
Stosowanie antyagregantów	16,8%
Stosowanie antykoagulantów	36,9%
Ciepłota ciała przy przyjęciu	min 35,4 - max 38 M=36,65 SD=0,29 Me=36,6

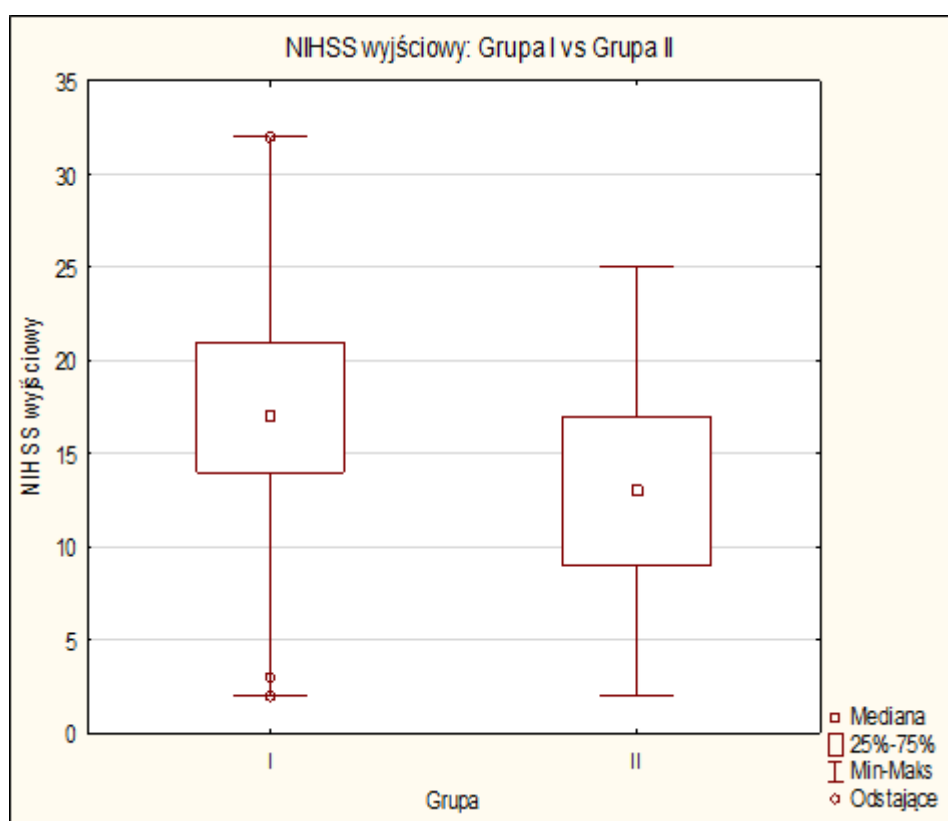
Parametr	Wartości
Wartość SBP w czasie przyjęcia do szpitala (mmHg)	Min 100 - max 230 M=151,6 SD=27,2 Me=150
Wartość DBP w czasie przyjęcia do szpitala (mmHg)	Min 50 - max 150 M=86,3 SD=16,11 Me=80
Glikemia w czasie przyjęcia do szpitala (mg/dl)	Min 75 - max 436 M=142,4 SD=57,06 Me=122,25
Stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dl)	Min 45,4 - max 299 M=160,2 SD=45,3 Me=153
Stężenie LDL (mg/dl)	Min 34 - Max 222 M=99,38 SD=38,6 Me=91,4
Stężenie HDL (mg/dl)	Min 10,5 - Max 82,5 M=46,3 SD=13,1 Me=45,6
Stężenie TG (mg/dl)	Min 44 - max 278,7 M=110,5 SD=48,9 Me=95,9
Stężenie kreatyniny (mg/dl)	Min 0,43- Max 4,5 M=0,99 SD=0,44 Me=0,89
Wartość w skali NIHSS przy przyjęciu do szpitala	Min 2 - Max 32 M=15,64 SD=5,9 Me=16
Wartość w skali NIHSS przy kwalifikacji do EVT	Min 2 - Max 32 M=16 SD=5,8 Me=16

Min – wartość najniższa; max – wartość najwyższa M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, Me –mediana

5.2. Wyniki leczenia za pomocą EVT na podstawie oceny deficytu neurologicznego w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT.

Stan neurologiczny, oceniany po 24 godzinach od zakończenia EVT uległ poprawie u pacjentów z:

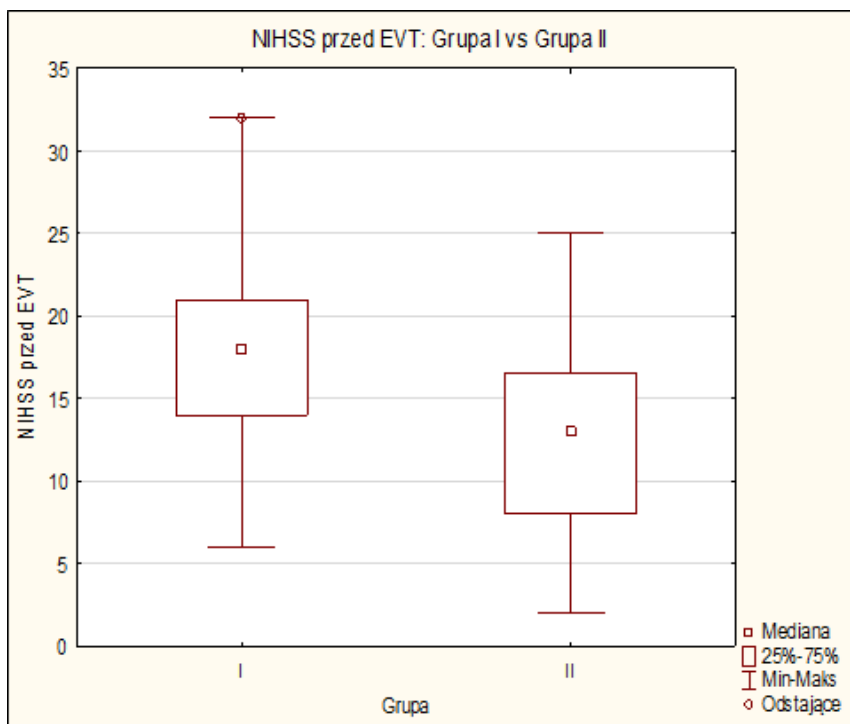
- 1/ wyjściowym większym deficytem w skali NIHSS (ryc.1).
- 2/ większym deficytem neurologicznym stwierdzonym przed wykonaniem EVT (ryc.2)
- 3/ niższym maksymalnym DBP podczas EVT (ryc.3).
- 4/ lepszą reperfuzją ocenianą w skali mTICI (ryc.4).



test U Manna-Whitneya: Grupa I vs Grupa II $p < 0,000005$

Grupa I- poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT; Grupa II- pogorszenie w badaniu po 24 godzinach od EVT

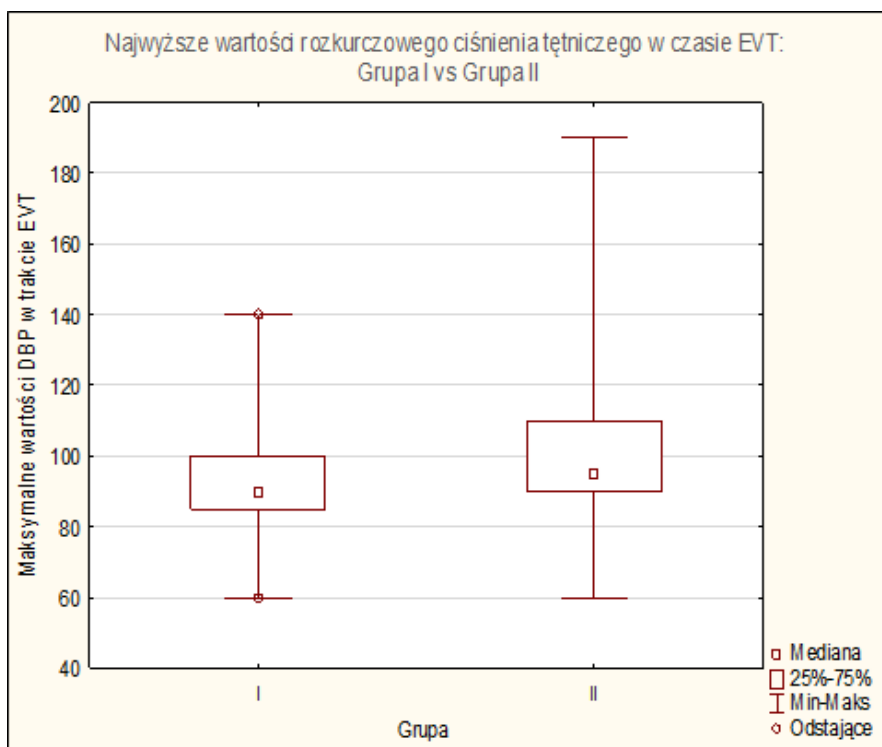
Rycina 1. Wyniki w skali NIHSS przy przyjęciu do szpitala w Grupach I i II



test U Manna-Whitneya: Grupa I vs Grupa II $p < 0,0000005$,

Grupa I - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT; Grupa II - pogorszenie w badaniu po 24 godzinach od EVT

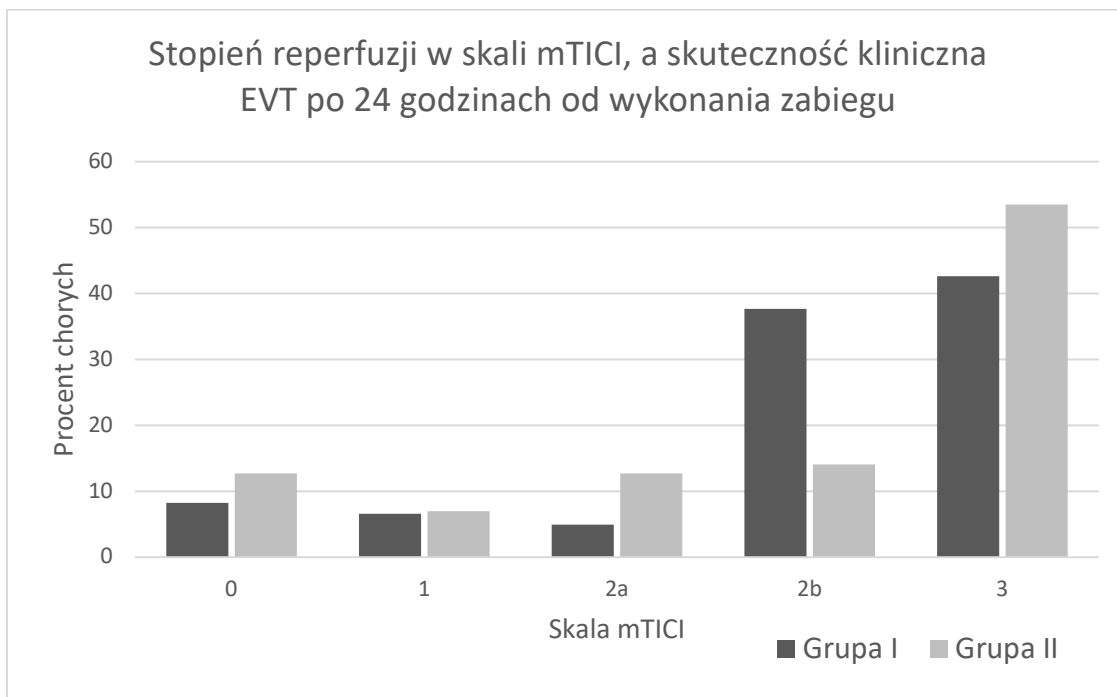
Rycina 2. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed wykonanym EVT w grupach I i II.



test U Manna-Whitneya: Grupa I vs Grupa II $p < 0,07$ (granica istotności),

Grupa I - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT; Grupa II - pogorszenie w badaniu po 24 godzinach od EVT

Rycina 3. Najwyższe wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie EVT w Grupach I i II.



Tabele 2 x 2: mTICI 2b; Grupa I vs Grupa II - $p=0,0005$

Tabele 2 x 2: mTICI 2b+3; Grupa I vs Grupa II - $p=0,04$

Grupa I - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT; Grupa II- pogorszenie w badaniu po 24 godzinach od EVT

Rycina 4. Stopień reperfuzji w skali mTICI w Grupach I i II.

5.3. Wyniki leczenia u pacjentów, którzy uzyskali poprawę stanu neurologicznego na podstawie oceny w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT.

W następnej kolejności dokonano podziału chorych na dwie podgrupy, zależnie od wielkości poprawy w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT w porównaniu ze stanem neurologicznym w skali NIHSS tuż przed zabiegiem EVT:

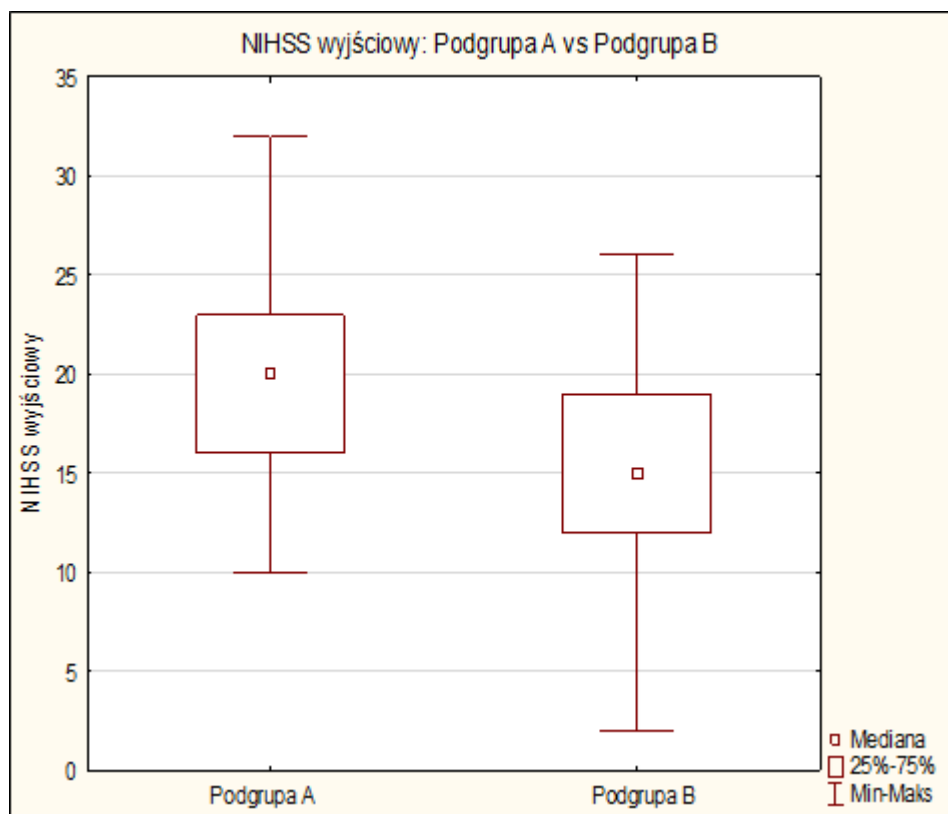
Większą poprawę stanu neurologicznego po zastosowaniu EVT (Podgrupa A) uzyskano u pacjentów z:

1/ istotnie większym deficytem wyjściowym w skali NIHSS -ryc.5

2/ istotnie większym deficytem neurologicznym w skali NIHSS przed wykonaniem EVT-ryc.6

Mniej skuteczna EVT (Podgrupa B) okazała się u pacjentów z:

1/ dyslipidemią aterogenną - ryc.7

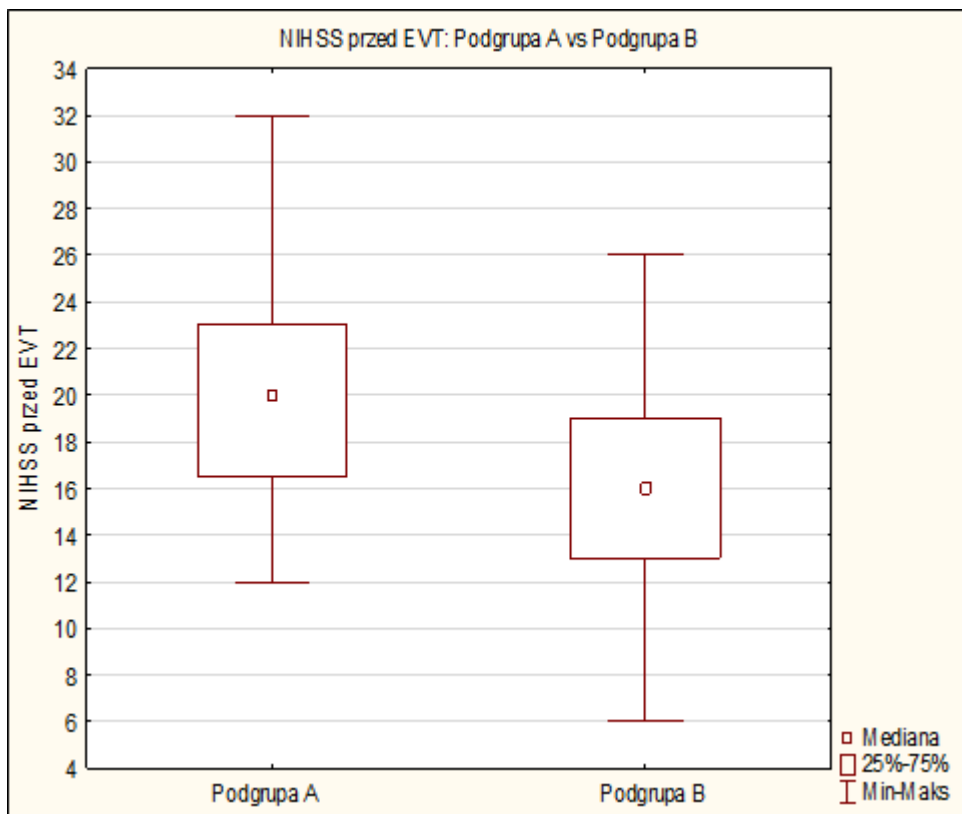


test U Manna-Whitneya: Podgrupa A vs Podgrupa B $p < 0,000008$

Podgrupa A - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT powyżej 10 punktów w skali NIHSS

Podgrupa B - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT do 10 punktów w skali NIHSS

Rycina 5. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach A i B

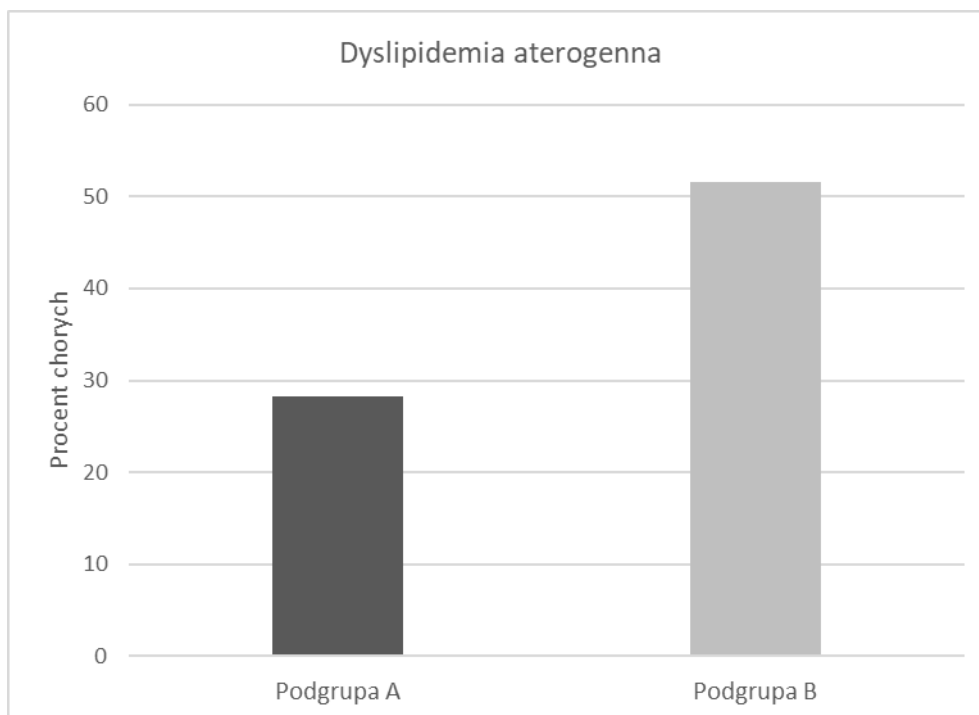


test U Manna-Whitneya: Podgrupa A vs Podgrupa B $p < 0,000004$

Podgrupa A - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT powyżej 10 punktów w skali NIHSS

Podgrupa B - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT do 10 punktów w skali NIHSS

Rycina 6. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed EVT w podgrupach A i B



Test chi-kwadrat Pearsona; Podgrupa A vs Podgrupa B - $p=0,02$

Podgrupa A - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT powyżej 10 punktów w skali NIHSS

Podgrupa B - poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT do 10 punktów w skali NIHSS

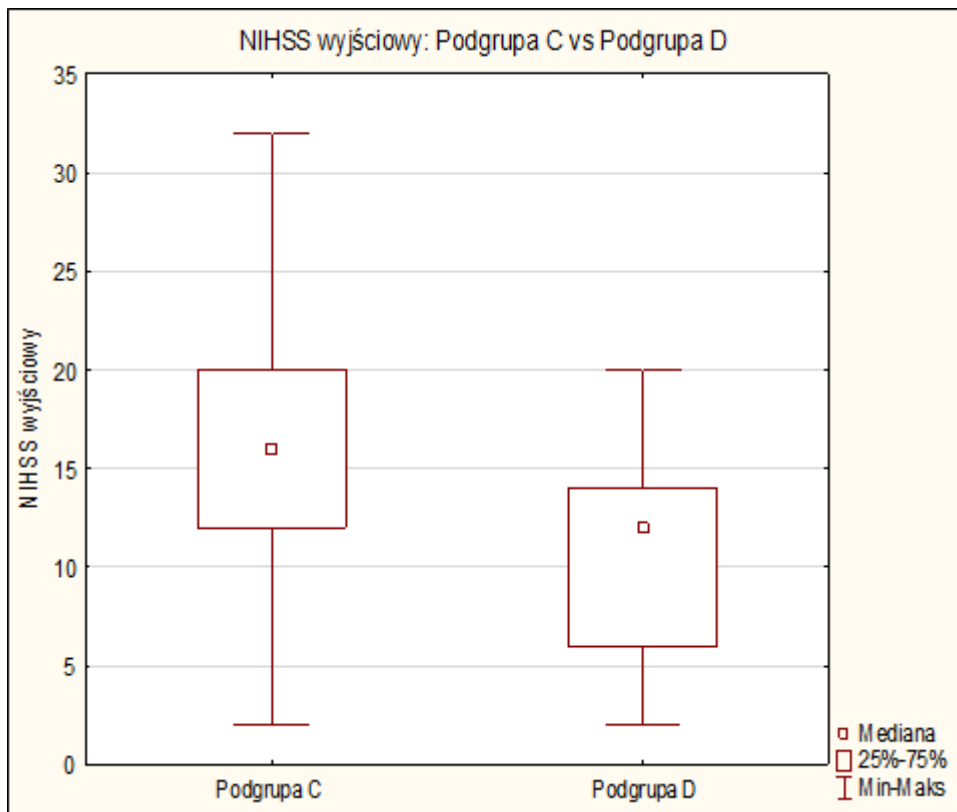
Rycina 7. Odsetek pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią aterogenną w Podgrupach A i B

5.4. Wyniki leczenia za pomocą EVT na podstawie oceny deficytu neurologicznego w skali NIHSS po 7 dniach od EVT.

W kolejnym etapie analizy, pacjentów podzielono na dwie podgrupy w oparciu o zmiany w punktacji uzyskanej w skali NIHSS po 7 dniach od EVT w stosunku do stanu neurologicznego stwierdzonego tuż przed wykonaniem zabiegu. Do Podgrupy C zaliczono pacjentów, u których stwierdzono poprawę stanu neurologicznego, do Podgrupy D - chorych, u których stwierdzono pogłębienie deficytu neurologicznego.

Stan neurologiczny, oceniany po 7 dniach od zakończenia EVT uległ poprawie u pacjentów z:

- 1/ większym deficytem wyjściowym w skali NIHSS -ryc.8
- 2/ większym deficytem neurologicznym w skali NIHSS przed wykonaniem EVT-ryc.9
- 3/ na granicy istotności, niższym maksymalnym DBP podczas EVT -ryc.10

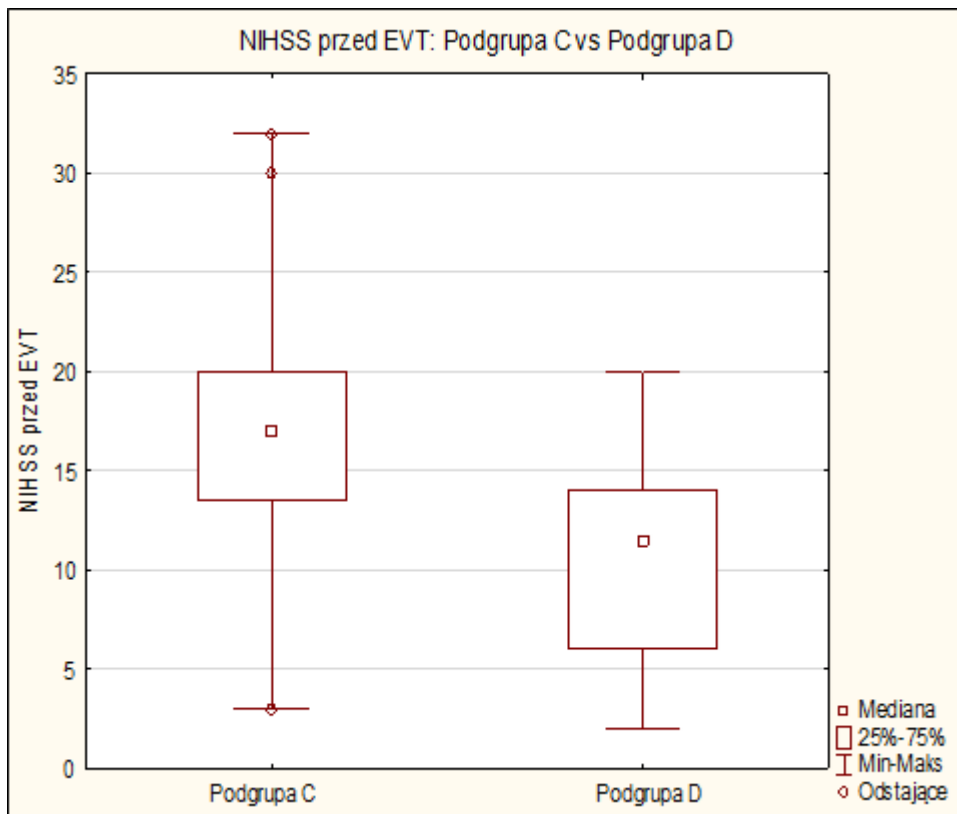


test U Manna-Whitneya: Podgrupa C vs Podgrupa D $p < 0,000014$

Podgrupa C - poprawa w badaniu po 7 dniach od EVT

Podgrupa D - pogorszenie w badaniu po 7 dniach od EVT

Rycina 8. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach C i D

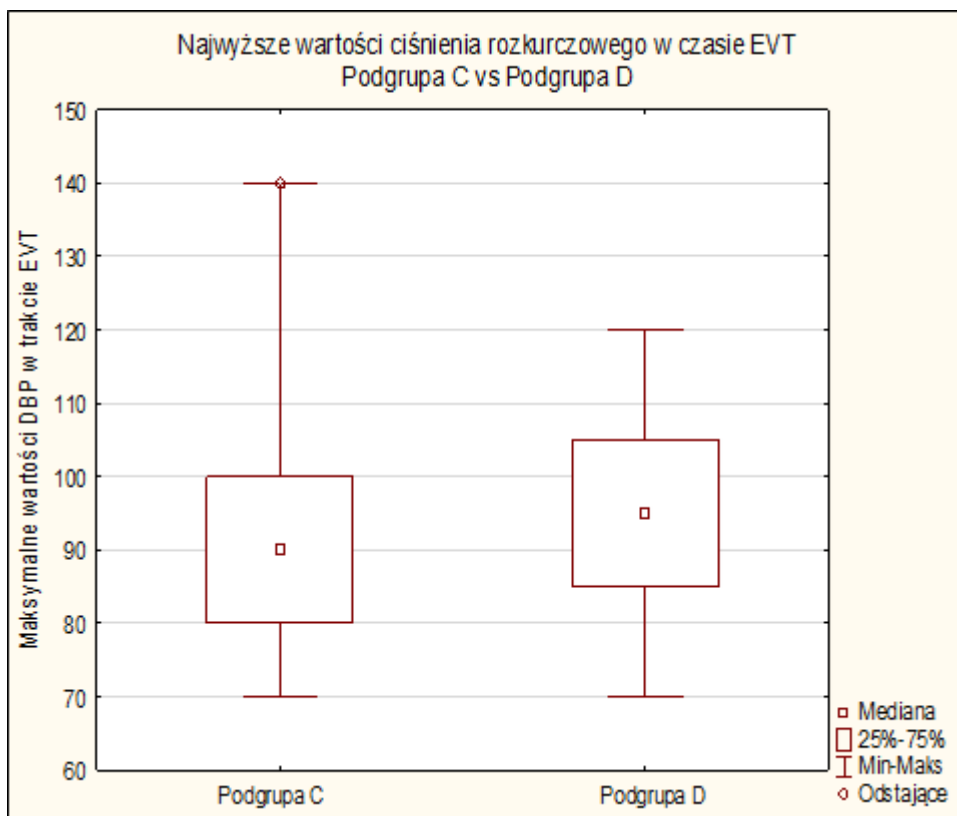


test U Manna-Whitneya: Podgrupa C vs Podgrupa D $p < 0,000001$

Podgrupa C - poprawa w badaniu po 7 dniach od EVT

Podgrupa D - pogorszenie w badaniu po 7 dniach od EVT

Rycina 9. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed wykonaniem EVT w Podgrupach C i D



test U Manna-Whitneya: Podgrupa C vs Podgrupa D $p=0,06$ (granica istotności)

Podgrupa C - poprawa w badaniu po 7 dniach od EVT

Podgrupa D - pogorszenie w badaniu po 7 dniach od EVT

Rycina 10. Najwyższe wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu EVT w Podgrupach C i D.

5.5. Wyniki leczenia u pacjentów, którzy uzyskali poprawę stanu neurologicznego na podstawie oceny w skali NIHSS po 7 dniach od zastosowanej interwencji wewnątrznaczyniowej

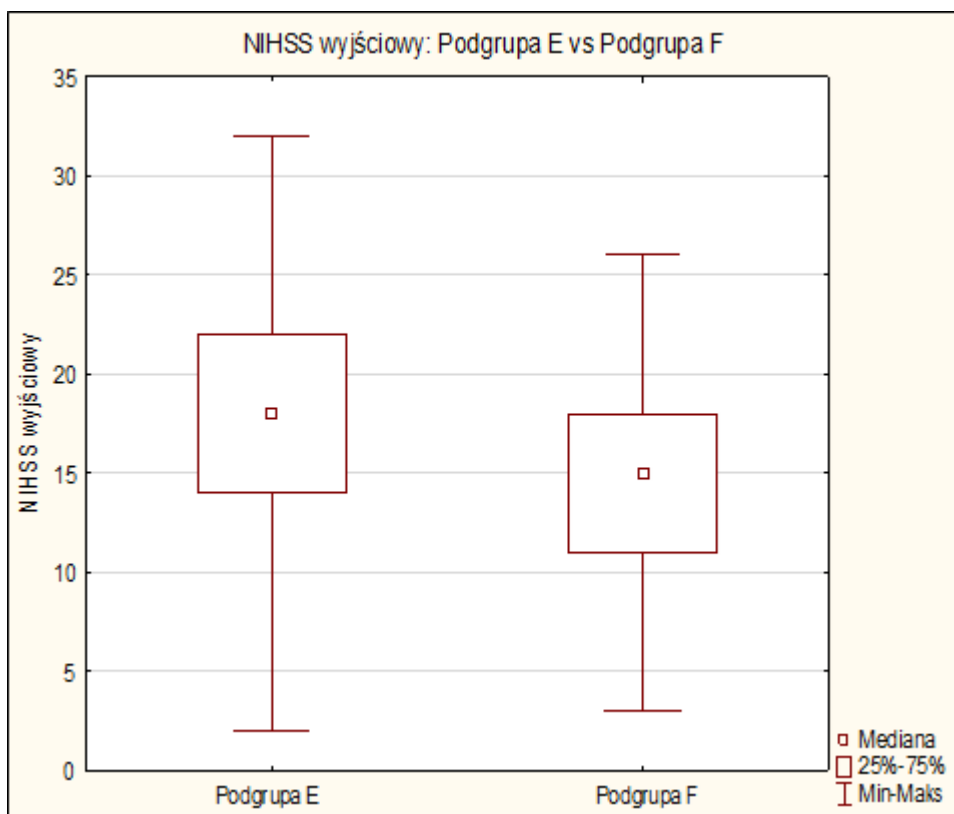
Dalej, dokonano podziału chorych na kolejne dwie podgrupy, zależnie od wielkości poprawy w skali NIHSS po 7 dniach od EVT w porównaniu ze stanem neurologicznym w skali NIHSS tuż przed zabiegiem EVT: poprawa powyżej 10 pkt - Podgrupa E i poprawa do 10 pkt – Podgrupa F.

Lepszy efekt EVT (podgrupa E) uzyskano u pacjentów z:

1/ istotnie większym deficytem wyjściowym w skali NIHSS – ryc. 11

Mniej skuteczna (podgrupa F) okazała się EVT u pacjentów z:

1/ nadciśnieniem tętniczym (istotnie większy odsetek pacjentów z NT w podgrupie F) – ryc.12

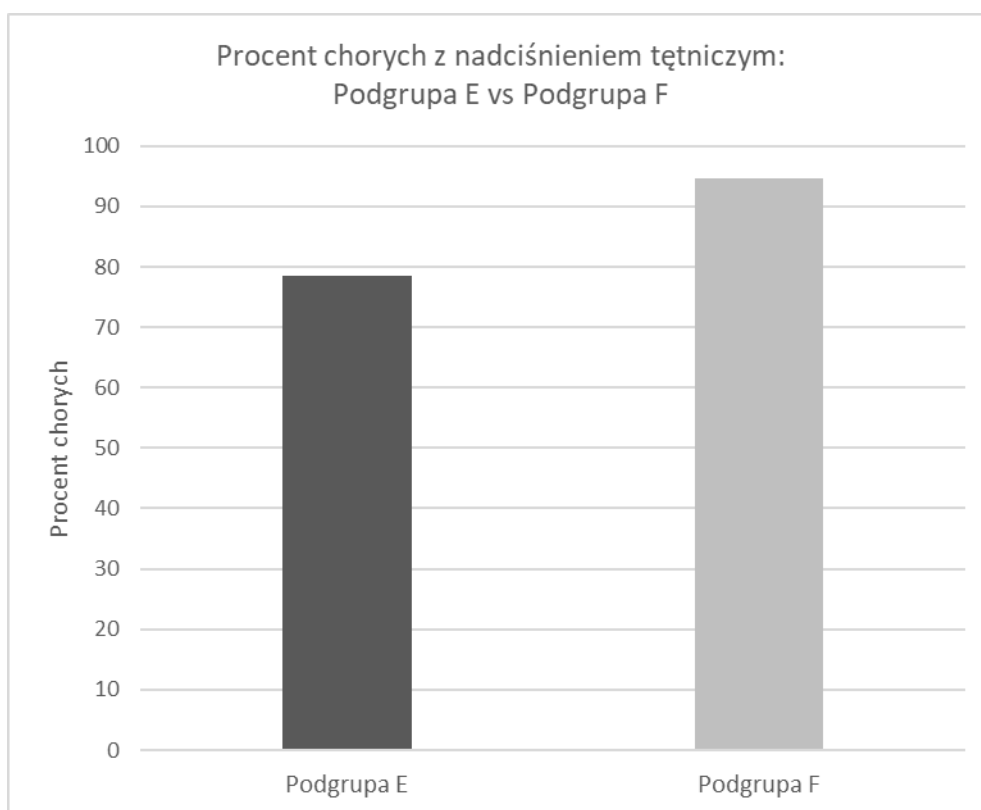


test U Manna-Whitneya: Podgrupa E vs Podgrupa F $p < 0,0009$

Podgrupa E - poprawa w badaniu po 7 dniach powyżej 10 punktów w skali NIHSS

Podgrupa F - poprawa w badaniu po 7 dniach do 10 punktów w skali NIHSS

Rycina 11. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach E i F



Test chi-kwadrat Pearsona: Podgrupa E vs Podgrupa F - $p=0,01$

Rycina 12. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym w Podgrupach E i F

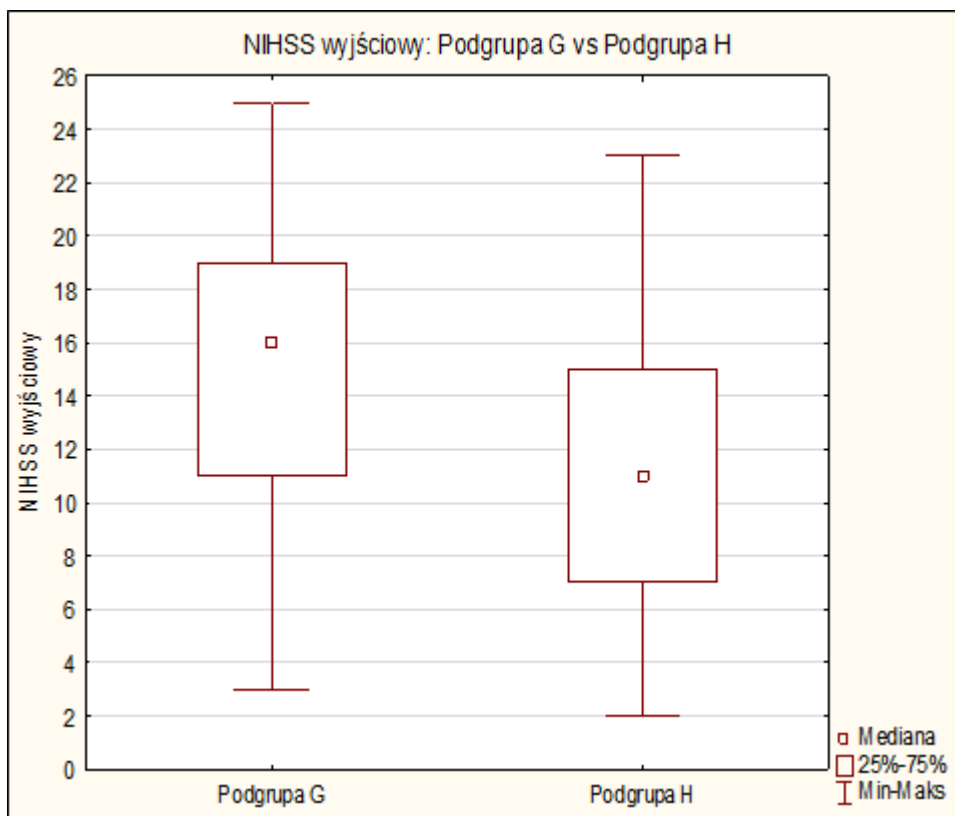
5.6. Wyniki leczenia u pacjentów, u których stwierdzono pogłębienie deficytu neurologicznego na podstawie oceny w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT

Analizując pacjentów pod kątem pogłębienia deficytu w skali NIHSS w 24 godziny po wykonaniu EVT, chorych podzielono na dwie podgrupy – z pogłębieniem deficytu do 5 pkt w porównaniu z badaniem tuż przed EVT (Podgrupa G) oraz z pogłębieniem powyżej 5 pkt w porównaniu z badaniem tuż przed EVT (Podgrupa H).

Mniej nasilone pogłębienie deficytu (Podgrupa G) stwierdzono u pacjentów z

1/ istotnie większym deficytem wyjściowym w skali NIHSS -ryc.13

2/ istotnie większym deficytem neurologicznym w skali NIHSS przed wykonaniem EVT – ryc.14

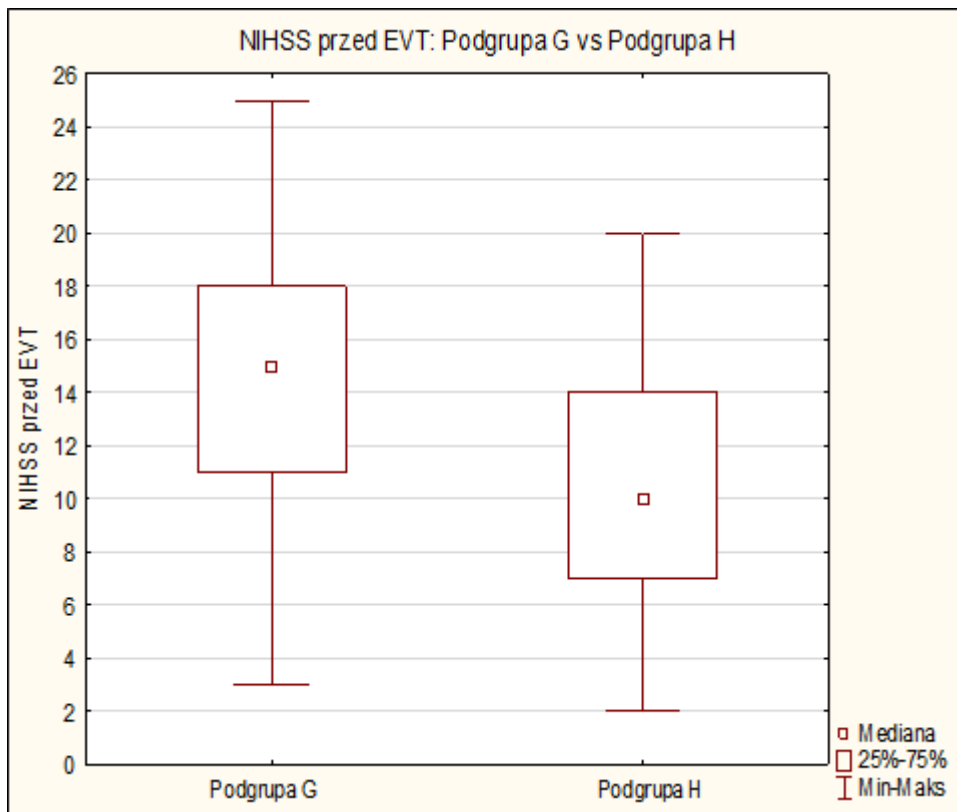


test U Manna-Whitneya: Podgrupa G vs Podgrupa H $p < 0,004$

Podgrupa G - pogorszenie do 5 punktów w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT

Podgrupa H - pogorszenie powyżej 5 punktów w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT

Rycina 13. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach G i H



test U Manna-Whitneya: Podgrupa G vs Podgrupa H $p < 0,0008$

Podgrupa G - pogorszenie do 5 punktów w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT

Podgrupa H - pogorszenie powyżej 5 punktów w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT

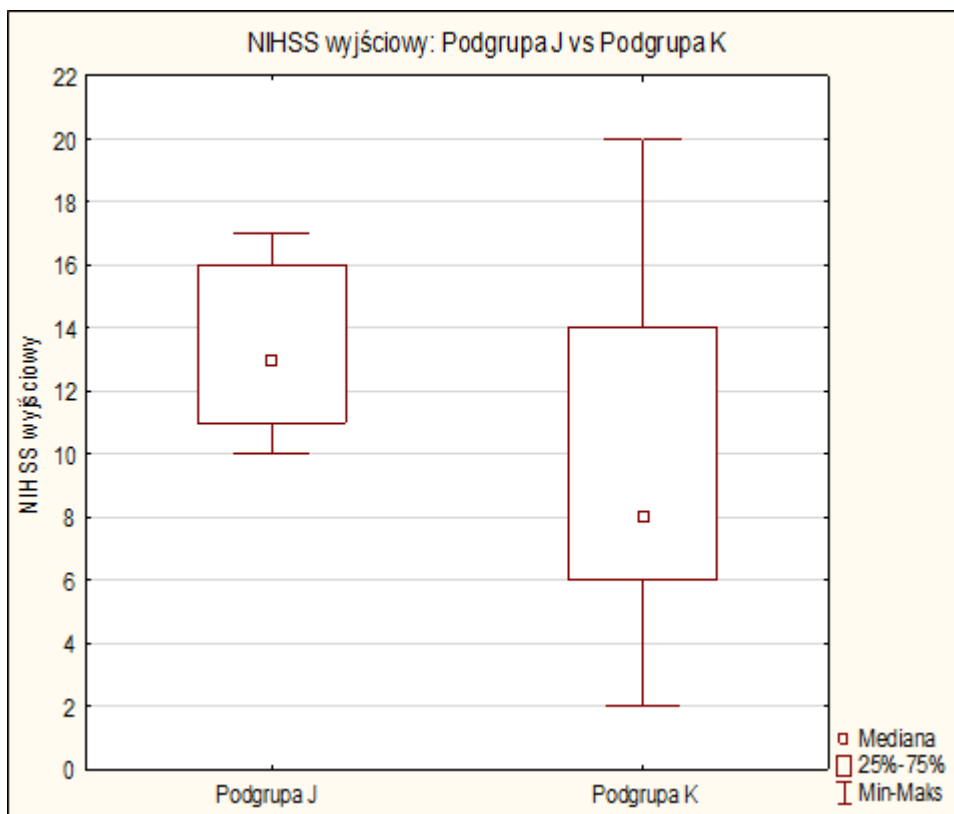
Rycina 14. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed wykonaniem EVT w Podgrupach G i H

5.7. Wyniki leczenia u pacjentów, u których stwierdzono pogłębienie deficytu neurologicznego na podstawie oceny w skali NIHSS po 7 dniach od zastosowanej interwencji wewnątrznaczyniowej

Porównując pogłębienie deficytu w skali NIHSS po 7 dniach od wykonania EVT, pacjentów podzielono na kolejne dwie podgrupy – z pogłębieniem deficytu do 5 pkt w porównaniu z badaniem tuż przed EVT (Podgrupa J) oraz z pogłębieniem powyżej 5 pkt w porównaniu z badaniem tuż przed EVT (Podgrupa K).

Mniej nasilone pogłębienie deficytu (Podgrupa J) stwierdzono u pacjentów z

- 1/ istotnie większym deficytem wyjściowym w skali NIHSS – ryc.15
- 2/ istotnie większym deficytem w skali NIHSS przed wykonaniem EVT – ryc.16
- 3/ istotnie krótszym czasem door to CT- ryc.17
- 4/ istotnie krótszym czasem door to EVT – ryc.18
- 5/ reperfuzją 2b oraz 2b+3 w skali mTICI – ryc.19

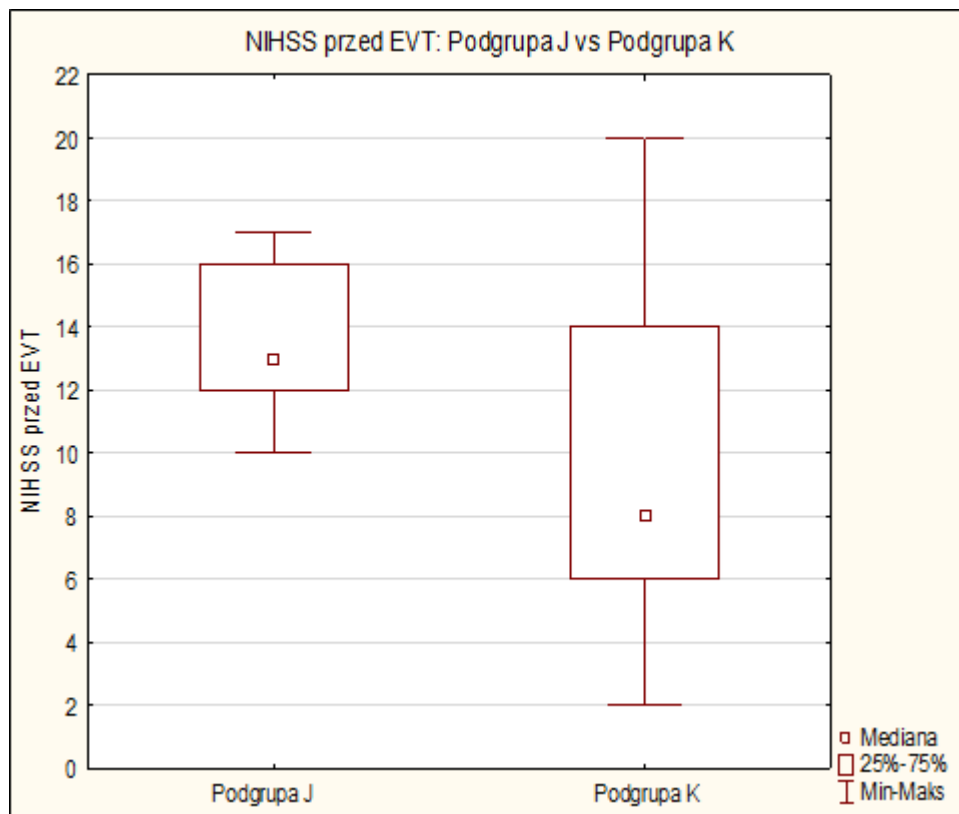


test U Manna-Whitneya: Podgrupa J vs Podgrupa K $p=0,003$

Podgrupa J - pogorszenie do 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Podgrupa K - pogorszenie powyżej 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Rycina 15. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach J i K

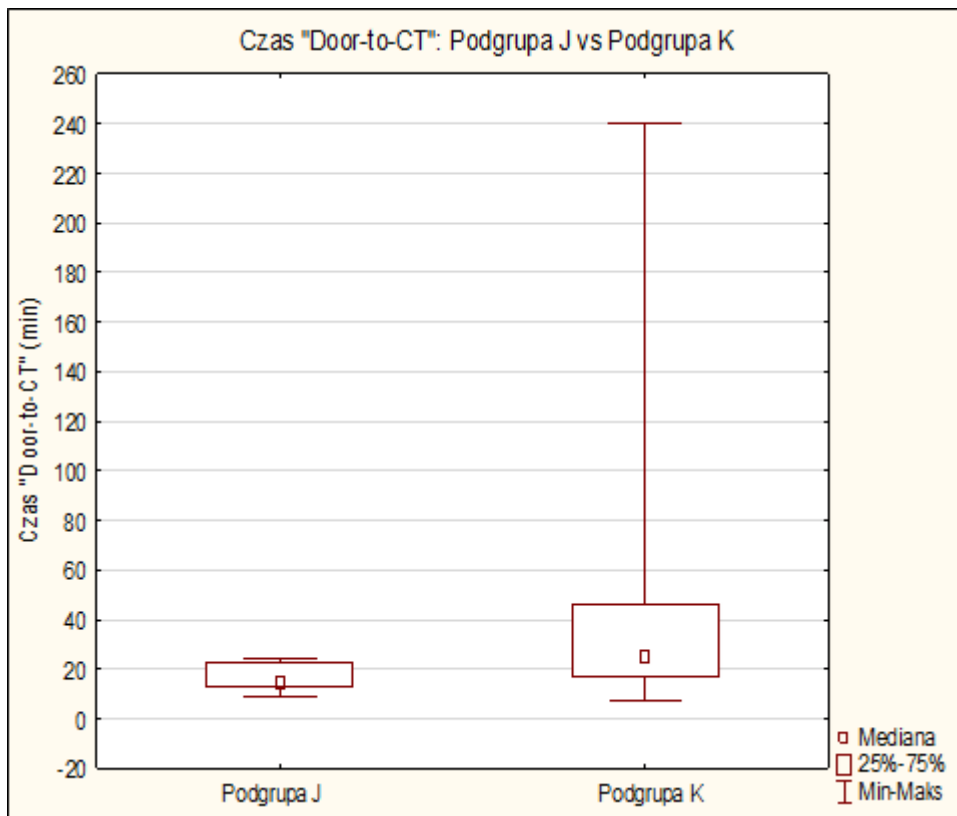


test U Manna-Whitneya: Podgrupa J vs Podgrupa K $p=0,001$

Podgrupa J - pogorszenie do 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Podgrupa K - pogorszenie powyżej 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Rycina 16. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed wykonaniem EVT w Podgrupach J i K

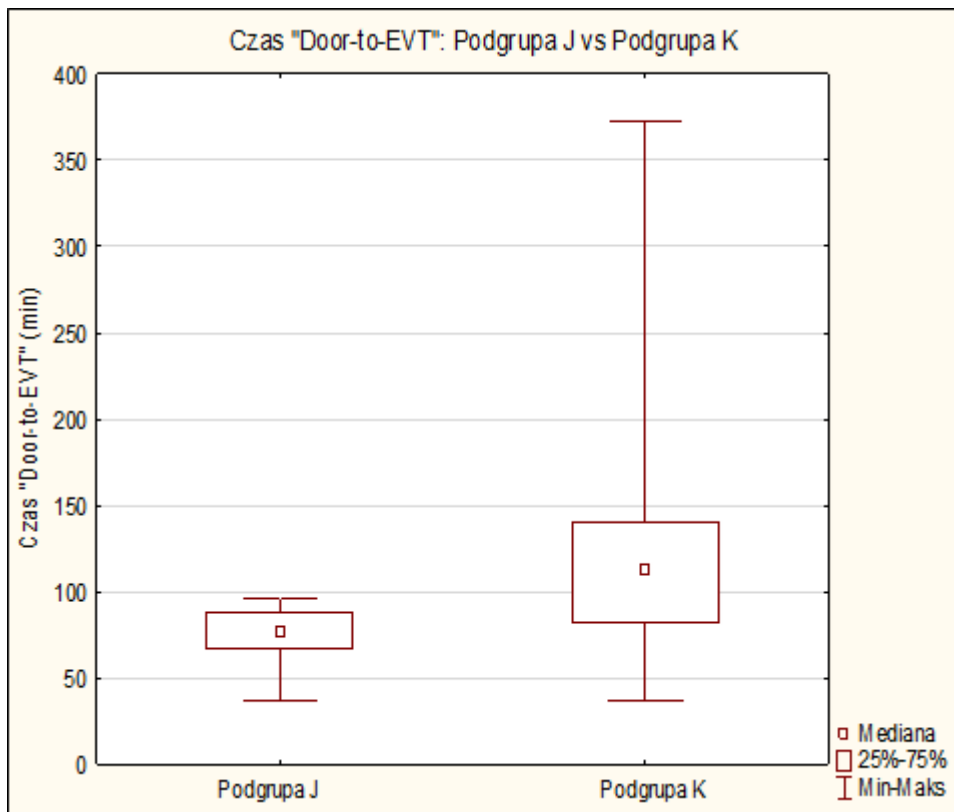


test U Manna-Whitneya: Podgrupa J vs Podgrupa K $p=0,004$

Podgrupa J - pogorszenie do 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Podgrupa K - pogorszenie powyżej 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Rycina 17. Czas jaki upłynął od momentu zgłoszenia się pacjenta do izby przyjęć do momentu wykonania badania neuroobrazowego (Door-to-CT) w Podgrupach J i K

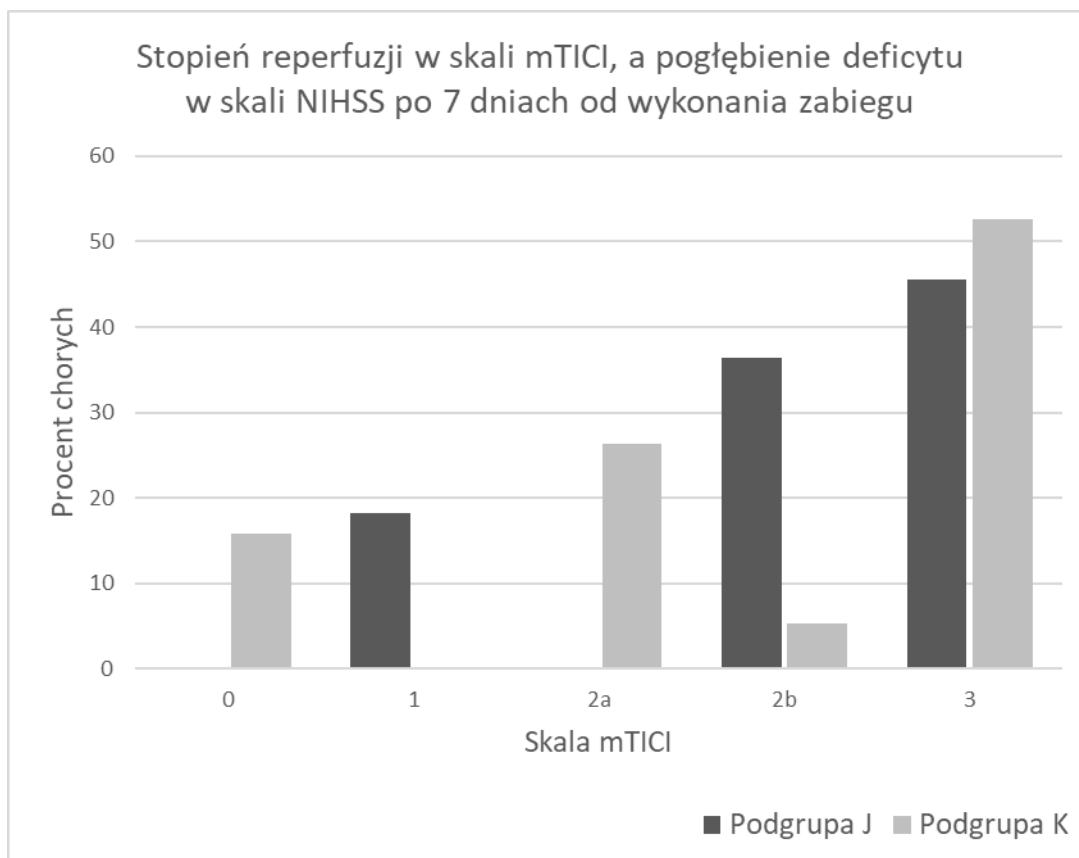


test U Manna-Whitneya: Podgrupa J vs Podgrupa K $p=0,001$

Podgrupa J - pogorszenie do 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Podgrupa K - pogorszenie powyżej 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Rycina 18. Czas jaki upłynął od momentu zgłoszenia się pacjenta do izby przyjęć do momentu rozpoczęcia zabiegu EVT (Door-to-EVT) w Podgrupach J i K



Tabele 2 x 2: mTICI 2b pogorszenie do 5 pkt vs > 5 - p=0,028

Tabele 2 x 2: mTICI 2b+3 pogorszenie do 5 pkt vs > 5 pkt- p=0,005

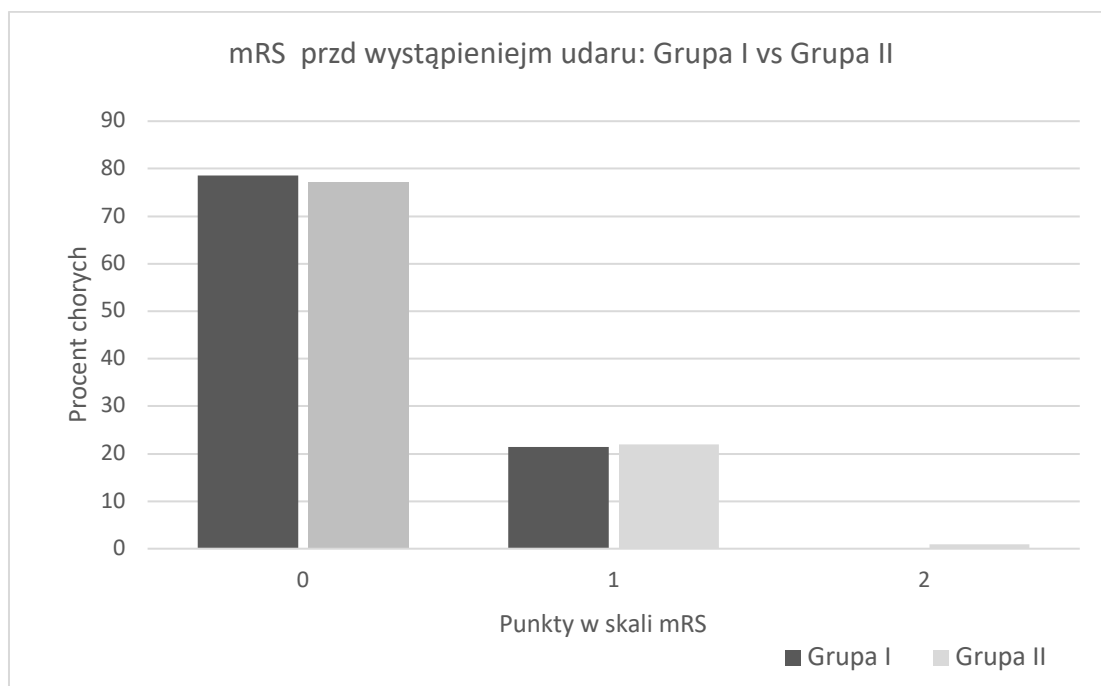
Podgrupa J - pogorszenie do 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Podgrupa K- pogorszenie powyżej 5 punktów w skali NIHSS po 7 dniach od EVT

Rycina 19. Stopień reperfuzji oceniony w skali mTICI uzyskany przez pacjentów w Podgrupach J i K

5.8. Wyniki leczenia w odniesieniu do stanu funkcjonalnego pacjentów ocenianego w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS)

Przeanalizowano wyjściowy – stwierdzony przed wystąpieniem udaru - stan funkcjonalny pacjentów, którzy uzyskali poprawę (Grupa I) lub pogorszenie (Grupa II) w 24 godziny po wykonaniu EVT. Przed wystąpieniem udaru zdecydowana większość chorych miała 0 punktów w mRS, niewiele osób miało 1 pkt, a jedna osoba 2 punkty - nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku chorych pomiędzy grupami – ryc.20.

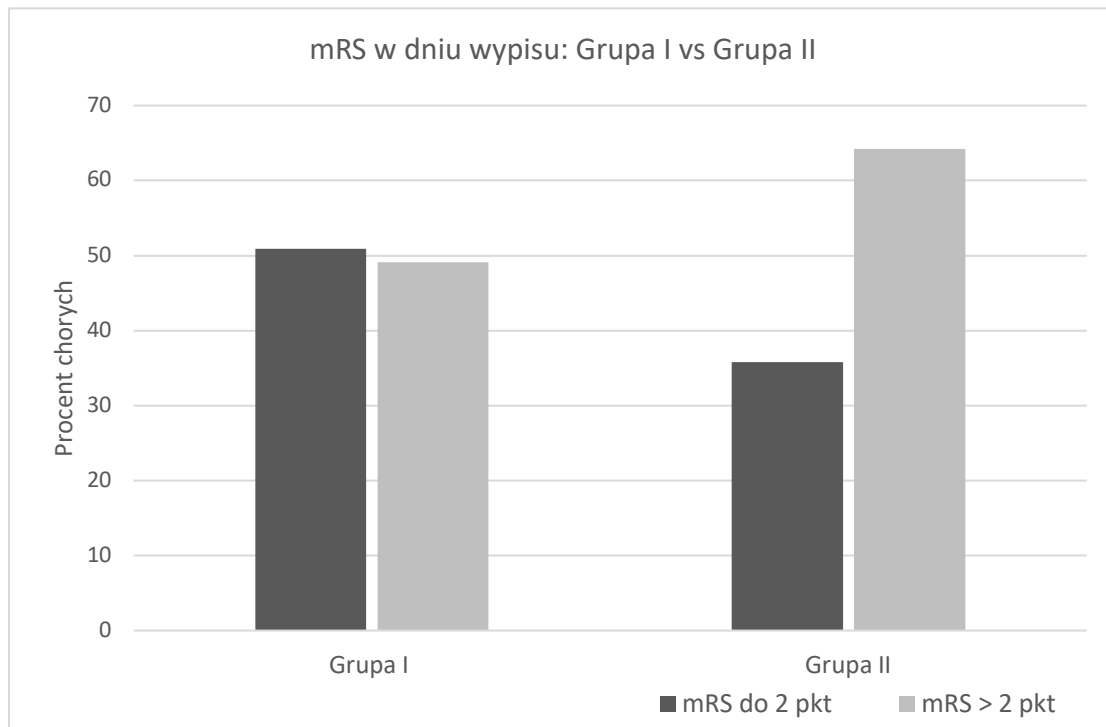


Test chi kwadrat Pearsona: Grupa I vs Grupa II - $p=0,78$

Grupa I- poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT; Grupa II- pogorszenie w badaniu po 24 godzinach od EVT

Rycina 20. Stan funkcjonalny sprzed wystąpienia udaru, oceniony w skali mRS, u pacjentów w Grupach I i II.

Następnie analizowano stan funkcjonalny stwierdzony w dniu wypisu ze szpitala w grupach I i II. Stwierdzono, że na granicy istotności w grupie II było więcej chorych z wypisowym stanem funkcjonalnym ocenionym w skali mRS na powyżej 2 punkty -ryc.21.

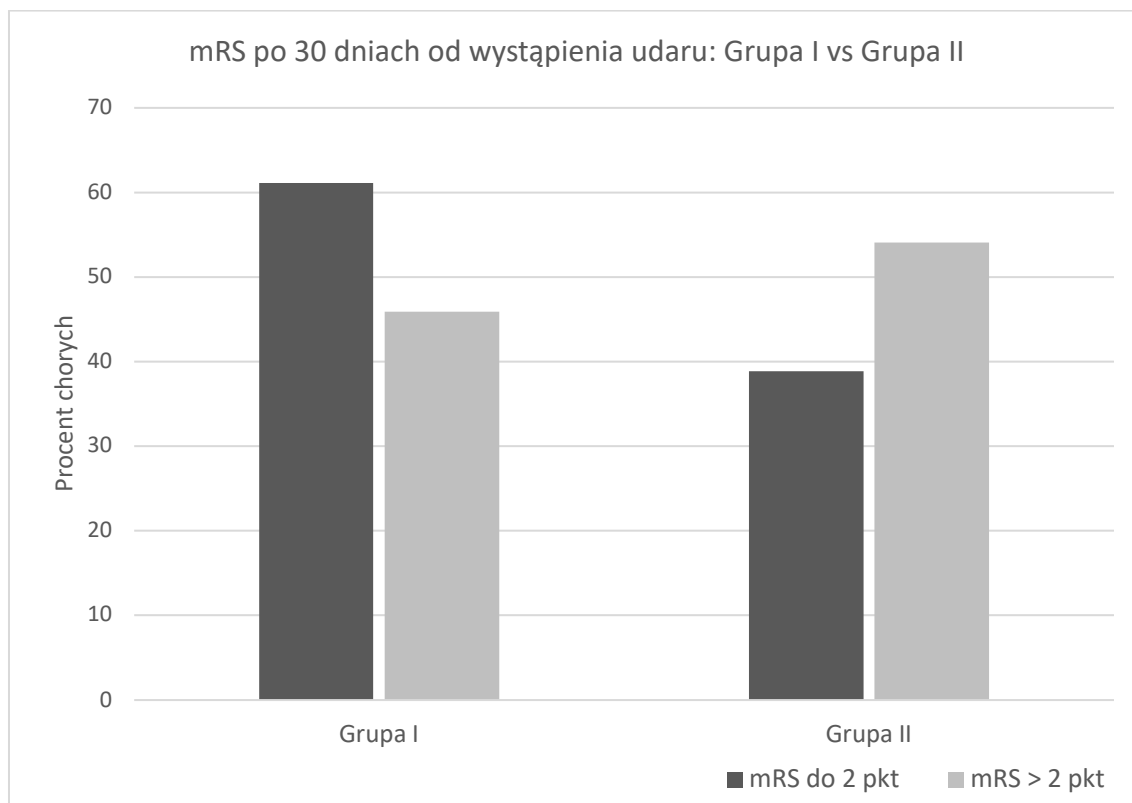


Test chi kwadrat Pearsona: Grupa I vs Grupa II - $p=0,07$

Grupa I-poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT; Grupa II- pogorszenie w badaniu po 24 godzinach od EVT

Rycina 21. Stan funkcjonalny w dniu wypisu ze szpitala, oceniony w skali mRS, u pacjentów w Grupach I i II.

Analizując stan funkcjonalny pacjentów po 30 dniach od wystąpienia udaru stwierdzono, że pomiędzy Grupami I i II nie ma istotnych różnic w odsetku chorych, u których stan funkcjonalny oceniony został w skali mRS do 2 punktów i powyżej 2 punktów – ryc. 22.

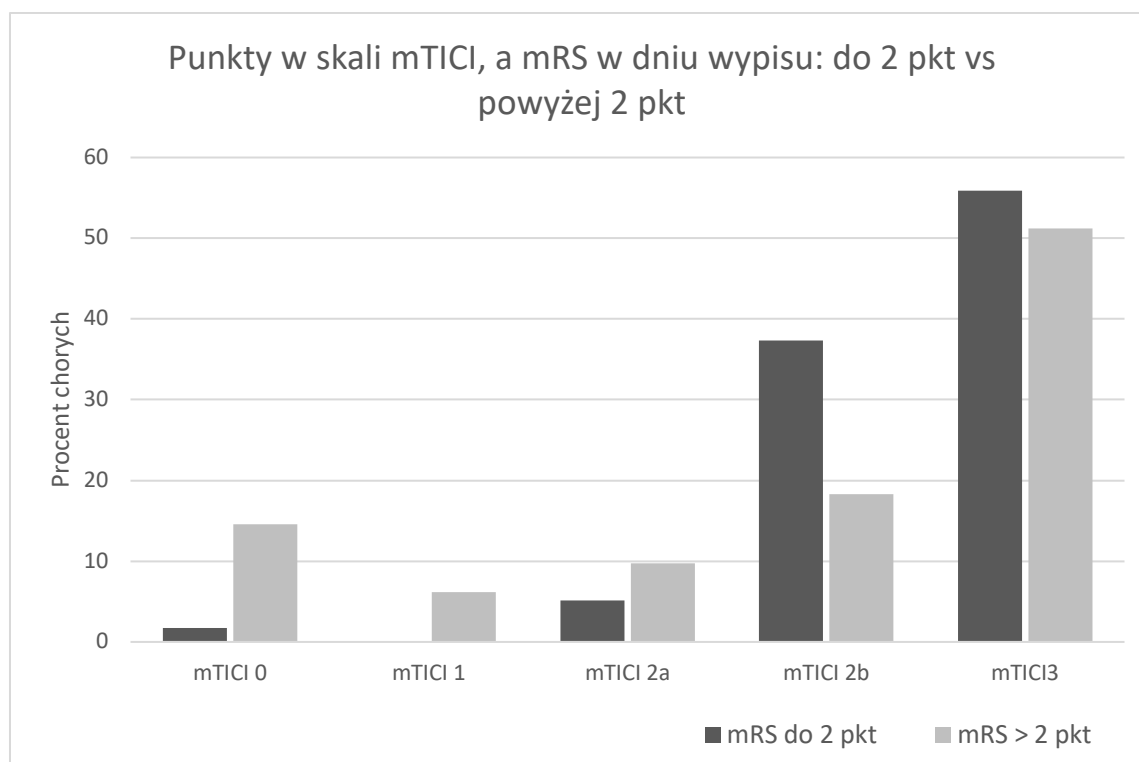


Test chi kwadrat Pearsona: Grupa I vs Grupa II - $p=0,15$

Grupa I-poprawa w badaniu po 24 godzinach od EVT; Grupa II- pogorszenie w badaniu po 24 godzinach od EVT

Rycina 22. Stan funkcjonalny po 30 dniach od wystąpienia udaru, oceniony w skali mRS, u pacjentów w Grupach I i II.

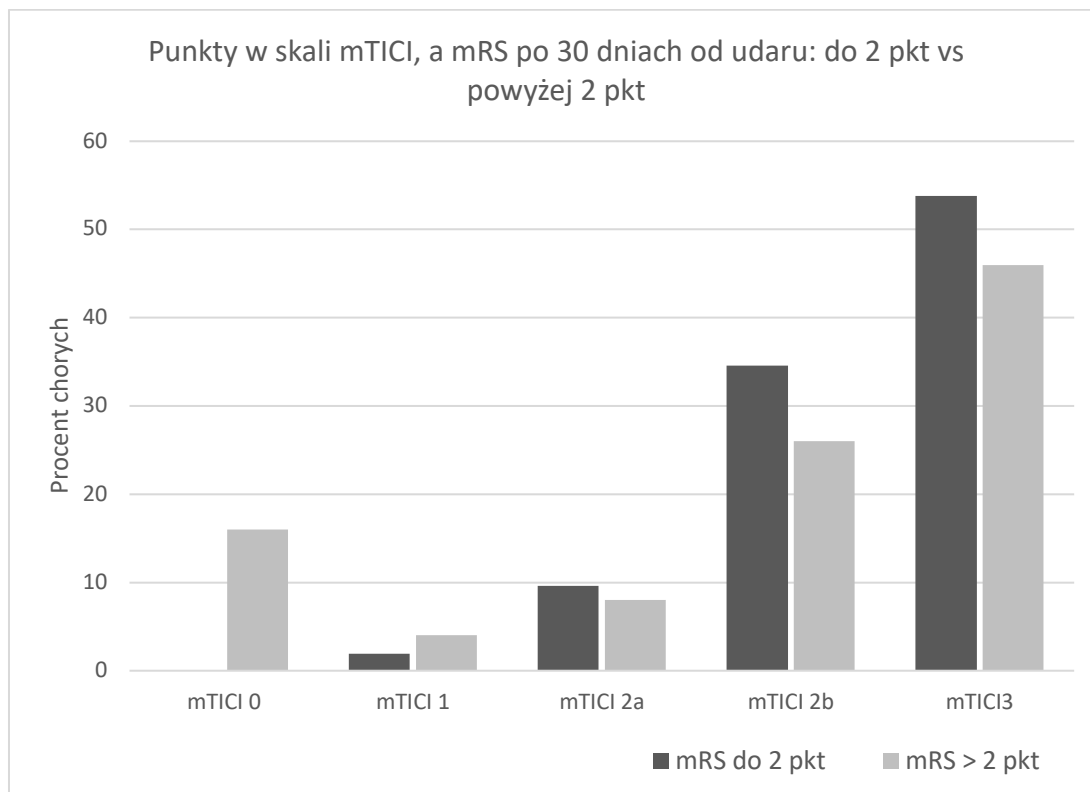
W kolejnym etapie analizy zestawiono stopień uzyskanej reperfuzji po zastosowaniu EVT ze stanem funkcjonalnym stwierdzanym w dniu wypisu ze szpitala. Istotnie większy odsetek chorych z mTICI 2b i mTICI 3 był wśród chorych z mRS do 2 pkt w dniu wypisu – ryc.23.



Test chi-kwadrat Pearsona: mTICI 0 vs mTICI 1 vs mTICI 2a vs mTICI 2b vs mTICI 3 - $p=0,03$

Rycina 23. Stopień reperfuzji (w skali mTICI) a stan funkcjonalny w dniu wypisu (w skali mRS).

Analizując stan funkcjonalny u pacjentów po 30 dniach od udaru w odniesieniu do stopnia uzyskanej przez nich reperfuzji stwierdzono istotnie większy odsetek chorych z mTICI 2b i mTICI 3 wśród chorych z mRS do 2 pkt po 30 dniach od udaru – ryc.24.



Test chi-kwadrat Pearsona: mTICI 0 vs mTICI 1 vs mTICI 2a vs mTICI 2b vs mTICI 3 - $p=0,04$

Rycina 24. Stopień reperfuzji (w skali mTICI) a stan funkcjonalny po 30 dniach od udaru (w skali mRS).

6. DYSKUSJA

Badania MR CLEAN, REVASCAT, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, THRACE, TREVO 2 niezaprzeczalnie potwierdziły skuteczność EVT [36,41–44,61,74]. Ponadto, u wybranych chorych, badania DAWN i DEFUSE dowiodły korzyści z zastosowania trombektomii także po dłuższym czasie od wystąpienia udaru, niż zakładały pierwotne rekomendacje [56,57]. W kolejnych opracowaniach coraz więcej uwagi poświęcano ocenie wpływu poszczególnych czynników na skuteczność EVT w leczeniu NUM [58,75–77]. Celem tych badań było doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji, które pierwotnie powstawały częściowo w oparciu o dotychczasowe kryteria kwalifikacji do leczenia trombolizą dożylną, a także stworzenie najkorzystniejszej strategii leczenia poprzez ustalenie wpływu rodzaju zastosowanego znieczulenia, docelowych wartości ciśnienia tętniczego, czy ustanowienie konkretnych celów terapeutycznych.

W naszej pracy postanowiliśmy określić, które czynniki mogą wpływać korzystnie na skuteczność kliniczną leczenia chorych z NUM metodą EVT niepoprzedzoną trombolizą dożylną, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnych efektów leczenia, a także spróbować wyodrębnić ewentualne czynniki, związane z osiągnięciem gorszych wyników klinicznych w tej grupie pacjentów. Uznaliśmy pytania za zasadne, ponieważ obecnie 20% chorych otrzymujących leczenie EVT, nie jest kwalifikowanych do leczenia trombolitycznego, bowiem nie spełniają oni kryteriów włączenia do takiej terapii, przede wszystkim z powodu przyjmowania leków przeciwkrzepliwych lub przekroczenia dopuszczalnego czasu pomiędzy początkiem objawów NUM, a włączeniem IVT [61].

W przeprowadzonym badaniu największą uwagę poświęciliśmy ocenie wpływu poszczególnych czynników, wyłączając trombolizę, na wczesne wyniki leczenia EVT u chorych z NUM, mierzone deficytem neurologicznym w skali NIHSS i sprawnością funkcjonalną, ocenianą w skali mRS.

W przebadanej przez nas grupie pacjentów, poddanych EVT zaobserwowano, że istotne zmniejszenie deficytu neurologicznego po 24 godzinach (Grupa I) i po 7 dniach (podgrupa C) od NUM, mierzonego w skali NIHSS uzyskali chorzy z głębszym deficytem neurologicznym w badaniu wyjściowym i przed EVT.

Także w analizie poszczególnych podgrup pacjentów: w podgrupie A (pacjenci, u których w badaniu po 24 godzinach od NUM stwierdzono poprawę powyżej 10 punktów w skali NIHSS) i podgrupie E (pacjenci, u których w badaniu po 7 dniach od NUM stwierdzono

poprawę powyżej 10 punktów w skali NIHSS) - deficyt okazał się istotnie mniejszy u chorych z gorszym wyjściowym stanem neurologicznym i tuż przed zabiegiem EVT.

U pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie deficytu neurologicznego, zarówno po 24 godzinach od EVT jak i po 7 dniach od NUM, mniej nasiloną progresję objawów obserwowano u osób z gorszym wyjściowym stanem neurologicznym i tuż przed zabiegiem EVT (podgrupy G i J). Taki wynik może być związany z wyjściowym rozleglejszym uszkodzeniem tkanki nerwowej, przez co progresja nie była już tak „spektakularna”.

Zakres wyjściowego deficytu neurologicznego, ocenianego w skali NIHSS, dla którego obserwuje się korzystny efekt terapii EVT był poddawany wielokrotnym analizom. Wiele kontrowersji pojawiło się zarówno wobec dolnej granicy – ustalonej jako 6 punktów w skali NIHSS, jak i górnej, poza którą zastosowanie trombektomii obecnie uznawane jest za nieuzasadnione.

Podobne wyniki do naszych zaobserwowali Kim i wsp. Autorzy ci stwierdzili, że wczesna bardzo istotna poprawa (*ang. dramatic recover*) częściej występuje u pacjentów z gorszym wyjściowym stanem neurologicznym (wyższym wynikiem w skali NIHSS) [78]. W swojej pracy Kim zdefiniował wczesną, tak istotną poprawę, jako poprawę o przynajmniej 8 punktów w skali NIHSS lub deficyt neurologiczny oceniony na nie więcej niż 1 punkt w ocenie dokonywanej po 24 godzinach od zastosowanej terapii. Podobnie, Bala i wsp. analizując pacjentów z poważnym (15-24 pkt w skali NIHSS) i bardzo poważnym deficytem neurologicznym (NIHSS > 25 pkt.) stwierdzili, że w tej drugiej grupie uzyskanie skutecznej reperfuzji w czasie EVT wiąże się jednoznacznie z lepszym rokowaniem i mniejszym ryzykiem zgonu [79]. Mistry i wsp. potwierdzają zależność pomiędzy wczesnymi efektami leczenia, mierzonymi jako zmiana punktacji w skali NIHSS w badaniu wyjściowym i po 24 godzinach (delta w tej pracy wynosiła co najmniej 4 punkty) a wynikami odległymi [80]. Cao i wsp. wskazują, że chociaż bezwzględna zmiana w punktacji ma związek z efektami odległymi, to korzystna zmiana punktacji w skali NIHSS, oceniana po 24 godzinach jako co najmniej 30% poprawy w stosunku do wartości wyjściowej lepiej koreluje z efektami odległymi, i ma większą wartość diagnostyczną [81].

W piśmiennictwie znajdują się też odmienne opinie co do skuteczności EVT w aspekcie głębokości wyjściowego deficytu neurologicznego. Mazighi i wsp. stwierdzili, że większą szansę na uzyskanie korzystnych wczesnych wyników leczenia mają pacjenci z niższym wyjściowym NIHSS [82]. Należy jednak zaznaczyć, że grupa badana była bardzo heterogenna – w badaniu uwzględniono zarówno chorych z NUM leczonych EVT, dożylną trombolizą

albo obiema metodami łącznie. Z kolei Aoki i wsp. kwestionują zasadność wykonywania EVT u pacjentów z bardzo dużym deficytem neurologicznym. Sugerują oni, że wykonywanie EVT u chorych z deficytem powyżej 25 punktów wiąże się ze złymi wynikami odległymi i większą śmiertelnością po 30 dniach i 3 miesiącach od udaru [83]. Autorzy ci uważają, że największe szanse na rekanalizację i dobre efekty odległe mają pacjenci z małym deficytem neurologicznym (w tym badaniu grupa 0-8 punktów NIHSS) [83–85].

Należy zaznaczyć, że większość prac, oceniających skuteczność EVT, odnosi ją do okresu 30 i 90 dni po udarze, a więc analizuje wyniki pośrednie i odległe. Podsumowując uzyskane przez nas wyniki uważamy, że u chorych z większym deficytem ocenianym w skali NIHSS przy przyjęciu do szpitala, można oczekiwać już lepszych wczesnych efektów leczenia za pomocą EVT w porównaniu z pacjentami z mniejszym deficytem.

W analizowanej przez nas grupie chorych stwierdziliśmy, że stan neurologiczny, oceniany po 24 godzinach od zakończenia EVT uległ poprawie na granicy istotności u osób z niższym maksymalnym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP-max) podczas EVT. Oznaczać to może, że niekorzystnie na skuteczność EVT wpływają momenty (okresy) bardzo wyraźnego wzrostu ciśnienia rozkurczowego podczas zabiegu. Podobne obserwacje, ale w stosunku do wartości ciśnienia skurczowego poczynili Zhang i wsp, opisując podobną zależność między dobrym wynikiem sprawności funkcjonalnej, rozumianym jako mRS 0-2 po 3 miesiącach, przy niższej maksymalnej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP-max) w trakcie EVT [86]. W badanej przez nas populacji, w odniesieniu do SBP-max. nie zaobserwowaliśmy takich zależności ani względem deficytu w skali NIHSS ani względem sprawności funkcjonalnej w mRS.

W odniesieniu do rozkurczowego ciśnienia tętniczego Jagani i wsp. podkreślają negatywny wpływ skrajnie niskich wartości DBP w trakcie EVT na jej skuteczność [87]. W swojej pracy zaobserwowali, że w grupie pacjentów z dobrym efektem klinicznym, minimalne DBP (DBP-min) było istotnie wyższe ($p=0.03$) [87]. Sugeruje to z kolei, że zdecydowanie niskie wartości DBP w trakcie EVT są także czynnikiem niekorzystnie wpływającym na skuteczność zabiegu. Wiele dotychczasowych badań wskazywało na fakt, że skrajne wartości ciśnienia tętniczego, stwierdzane w trakcie EVT mają negatywny wpływ na wyniki leczenia [88]. Mistry i wsp. opisują niekorzystny wpływ zmienności ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego jak i rozkurczowego na wyniki odległe leczenia [89]. Sugerują tym samym, że utrzymanie stabilnych wartości ciśnienie tętniczego i unikanie ich skrajnych wartości związane jest z uzyskaniem lepszych odległych wyników leczenia EVT. Niestety, w naszym badaniu nie podjęliśmy tego tematu.

W analizowanej przez nas grupie chorych wykazano, że istotnie więcej osób z poprawą stanu neurologicznego (Grupa I) osiągnęło w skali mTICI reperfuzję na poziomie 2B lub 3 w porównaniu z chorymi, u których obserwowano pogłębienie deficytu neurologicznego. Osiągnięcie stopnia reperfuzji 2B lub 3 pozwoliło na uzyskanie istotnej poprawy już we wczesnej fazie udaru. Analizując poszczególne stopnie uzyskanej reperfuzji u naszych pacjentów zaobserwowaliśmy, że wśród chorych z reperfuzją na poziomie 2B, istotnie większy odsetek pacjentów po dobie i po 7 dniach uzyskał lepsze efekty kliniczne. Co ważne, u znacznie mniejszej liczby tych osób stwierdzaliśmy istotne pogorszenie –(podgrupa K). Na poziomie rekanalizacji mTICI 3 różnice nie były istotne, a nawet paradoksalnie mniej korzystne – u większego odsetka chorych stwierdzono istotną progresję objawów. W odniesieniu do tych wyników (rycina 4 i 19) można wysunąć hipotezę, że osiągnięcie poziomu reperfuzji 2B jest bezpieczniejsze pod kątem skuteczności klinicznej.

Podobne wyniki uzyskali Li i wsp., analizując skuteczność wczesną leczenia za pomocą EVT [90]. Zaobserwowali oni, że wśród pacjentów, u których udało się uzyskać reperfuzję w stopniu 2B lub 3 aż 31,4% osób osiągnęło wczesną poprawę neurologiczną, definiowaną jako poprawę stanu neurologicznego o co najmniej 8 punktów po dobie od zabiegu lub uzyskanie wyniku 1 punkt lub poniżej w skali NIHSS w dniu wypisu ze szpitala. W grupie, w której nie udało się osiągnąć reperfuzji co najmniej 2B, tylko 12,8% uzyskało wczesną poprawę. Podobnie do naszej pracy, autorzy ci wykazali, że pacjenci, u których uzyskano poziom 2B lub 3 mieli średnio niższe wartości w skali NIHSS po 24/ 48 godzinach i 7 dniach od EVT.

Analizując wpływ stopnia uzyskanej reperfuzji na stan funkcjonalny, mierzony w skali mRS w dniu wypisu ze szpitala, stwierdzono istotnie większy odsetek chorych z mTICI 2b i mTICI 3 wśród chorych, którzy zachowali niezależność funkcjonalną (mRS do 2 pkt). Podobny związek zaobserwowano między stopniem uzyskanej reperfuzji a stanem funkcjonalnym po 30 dniach od udaru.

Uzyskane wyniki są zgodne z licznymi badaniami potwierdzającymi, że uzyskanie stopnia reperfuzji co najmniej 2B wiąże się z lepszymi wynikami odległymi u tych pacjentów po 3 miesiącach od udaru [61,91,92]. Celem technicznym obowiązującym w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia NUM, zarówno polskich jak i amerykańskich, jest uzyskanie stopnia reperfuzji 2B, a nie koniecznie 3 [12,35,93,94]. Wielu badaczy utrzymuje, że nie należy dążyć w sposób bezwzględny do uzyskania przepływu 3 w skali mTICI. Jak argumentują Flottmann i wsp. zwiększanie liczby prób udrożnienia naczynia po uzyskaniu stopnia reperfuzji 2B wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka powikłań po EVT, w stosunku do oczekiwanych korzyści [95].

W badanej grupie chorych zaobserwowaliśmy, że EVT jest mniej skuteczna u pacjentów z dyslipidemią aterogenną. Dyslipidemia aterogenna od lat uważana jest za czynnik wystąpienia chorób naczyniowych, w tym NUM [96]. Jako czynnik wpływający na gorszy stan naczyń krwionośnych w wyniku rozwoju miażdżycy, może ona pogarszać rokowanie u pacjentów poddanych EVT. W wielu pracach wykazano, że wśród pacjentów poddanych EVT, osoby u których rozpoznano NUM w przebiegu miażdżycy dużego naczynia wewnątrzczaszkowego, mają gorsze rokowanie odległe w stosunku do chorych, u których rozpoznano udar spowodowany zatorem sercowopochodnym [97]. Z drugiej strony, w literaturze dostępnych jest też wiele doniesień sugerujących że hipercholesterolemia wiąże się z lepszym rokowaniem u pacjentów poddanych EVT. Argumentowane jest to faktem, że w czasie niedokrwienia dochodzi do uszkodzenia bariery krew mózg i cholesterol całkowity zawarty we krwi, który w normalnych warunkach nie jest metabolizowany przez komórki nerwowe, może posłużyć komórkom nerwowym w obszarze penumbry do ich remielinizacji i naprawy [98,99]. Zhao i wsp. wykazali, że niski poziom LDL we krwi związany jest z wyższym ryzykiem transformacji krwotocznej u pacjentów z NUM [100]. Wyniki tych prac wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Wśród naszych chorych, EVT okazała się mniej skuteczna (podgrupa F) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Nadciśnienie tętnicze jest obecnie uznanym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie odległe pacjentów poddanych EVT. Ze względu na jednoznacznie negatywny wpływ, zostało ono włączone do zyskującej na popularności skali THRIVE, stworzonej przez Flinta i wsp. jako narzędzia pozwalającego na przewidywanie długoterminowych efektów leczenia trombektomią [101]. Ponadto w badaniu Liebeskind i wsp. udało się wykazać, że nadciśnienie jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia podpajęczynówkowego jako powikłania zabiegu EVT, a to z kolei ma negatywny wpływ na rokowanie odległe [102].

Biorąc pod uwagę dostępne dane, nie ma wątpliwości dotyczących wpływu nadciśnienia tętniczego na odległe efekty leczenia EVT. Mało jest danych potwierdzających negatywny wpływ nadciśnienia tętniczego na wczesne wyniki leczenia. Nasze badanie sugeruje, że wpływ nadciśnienia na wczesne wyniki leczenia może być podobny jak na wyniki odległe.

W analizowanej grupie chorych stwierdziliśmy, że wśród pacjentów z lepszymi krótkoterminowymi wynikami leczenia EVT (podgrupa J) obserwuje się średnio krótszy czas jaki upłynął od momentu zgłoszenia do izby przyjęć do momentu wykonania badania neuroobrazowego. Pfaff i wsp. wykazali pozytywny wpływ krótszego czasu "door-to-brain

imaging” na efekt terapeutyczny, wynikający z EVT [103]. Reasumując, skrócenie czasu jaki upływa od zgłoszenia się pacjenta do izby przyjęć do wykonania badania neuroobrazowego ma korzystny wpływ na wczesne efekty leczenia, nie tylko poprzez skrócenie całkowitego czasu do uzyskania skutecznej reperfuzji; jest też niezależnym czynnikiem rokowniczym [104]. W naszej pracy zaobserwowaliśmy, że średni czas jaki upłynął od momentu zgłoszenia do izby przyjęć do momentu rozpoczęcia zabiegu EVT (door – to – EVT) był istotnie krótszy wśród pacjentów, którzy uzyskali lepsze krótkoterminowe wyniki leczenia zabiegowego (podgrupa J). Podobne wyniki, lecz w stosunku do rokowania odległego, uzyskali Fransen i wsp. Na podstawie danych pochodzących z badania MR CLEAN [105]. W badaniu tym ustalono, że szansa na uzyskanie dobrego wyniku odległego (rozumianego jako niezależność funkcjonalna, mRS 0-2) zmniejsza się o 6% z każdą godziną opóźnienia rozpoczęcia zabiegu. Z kolei Mazighi i wsp. we wcześniej wspomnianym już badaniu opisują podobną zależność dla wczesnych efektów rozumianych jako bardzo istotna poprawa (DR) [82]. Zaobserwowali oni, że korzystne wczesne wyniki korelują z krótszym czasem do uzyskania rekanalizacji. Na podstawie wcześniejszych badań dowodzą oni również, że każde wydłużenie czasu do momentu skutecznej rekanalizacji o 30 minut zmniejsza szanse pacjenta na uzyskanie dobrego odległego wyniku o 20% [106]. Największy wpływ czasu na uzyskanie dobrych efektów klinicznych zaobserwowano u pacjentów, którzy otrzymają leczenie w ciągu 3,5 godzin od początku objawów [106]. Istnieją też badania, negujące istotę czasu do uzyskania rekanalizacji; podkreślany jest natomiast stan dobrego krążenia obocznego w mózgowiu [107]. Podsumowując, krótszy czas jaki upływa od momentu zgłoszenia się do izby przyjęć do momentu wykonania zabiegu trombektomii, związany jest także z krótszym czasem jaki upływa od początku objawów do udrożnienia naczynia i ma korzystny wpływ zarówno na wczesne, jak i odległe efekty leczenia.

W kolejnej części pracy przeanalizowaliśmy wczesne wyniki leczenia w odniesieniu do stanu funkcjonalnego pacjentów, ocenianego w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS).

Analizując grupę chorych, u których stwierdziliśmy poprawę po dobie od zastosowanego leczenia (Grupa I) oraz grupę, w której stwierdziliśmy pogorszenie (Grupa II) ustaliliśmy, że w badanej populacji pacjentów nie istniały istotne różnice pomiędzy stanem funkcjonalnym pacjentów stwierdzanym przy przyjęciu. Natomiast przy wypisie, na granicy istotności, większy odsetek pacjentów w grupie II charakteryzował się gorszym stanem funkcjonalnym (mRS powyżej 2 pkt.). Podobne wyniki uzyskała Chalos i wsp. na podstawie meta-analizy danych pochodzących z badań MR CLEAN i IMS. Autorzy ci stwierdzili silną korelację

między stanem neurologicznym chorych, stwierdzanym po 24 godzinach oraz między 5-7 dniem od NUM, a efektami odległymi leczenia, ocenianymi w skali mRS [108].

W odniesieniu do związku pomiędzy wynikami w skali mTICI, a sprawnością funkcjonalną, mierzoną w skali mRS, na poziomie 2B stan funkcjonalny w dniu wypisu był także lepszy w większym odsetku chorych Grupy I, ale różnica nie była już tak spektakularna jak w odniesieniu do oceny w skali NIHSS, tym niemniej była nadal istotna. Na poziomie mTICI 3 różnica pomiędzy odsetkami chorych była niewielka, podobnie jak w odniesieniu do skali NIHSS. Należy zaznaczyć, że odsetek chorych z gorszym wynikiem w skali mRS w dniu wypisu ze szpitala był na poziomie mTICI3 zaskakująco duży. Po 30 dniach różnice uległy zatarciu. Stąd nadal sugestia, że poziom 2B, z punktu widzenia sprawności funkcjonalnej, jest także korzystniejszy.

Coraz więcej danych wskazuje, że zyskanie stopnia 2B w pierwszej próbie daje większe szanse pacjentowi na uzyskanie niezależności funkcjonalnej niż uzyskanie stopnia 3 po kilku próbach [95]. Nasze wyniki sugerują podobne spostrzeżenia, jednak bardziej w odniesieniu do deficytu neurologicznego niż sprawności funkcjonalnej.

Ustalenie najodpowiedniejszych metod analizy danych dotyczących wczesnych wyników leczenia przy pomocy EVT, ponadto korelujących z efektami odległymi, wymaga dalszych badań.

7. OGRANICZENIA PRACY

Należy zaznaczyć, że w grupie chorych, u których uzyskano wczesną poprawę po EVT (Grupa I), odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym był istotnie wyższy, niż w grupie, w której doszło do pogłębienia deficytu neurologicznego (Grupa II), stosownie 92% vs 75,4% ($p=0,002$). Różnica ta nie wpłynęła istotnie na wyniki naszej pracy. Zaskakujące wręcz było to, że znamienne większy odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym, dotyczył grupy osób z dobrym efektem po zabiegu trombektomii. Nie podjęliśmy też, z braku danych, analizy dynamiki wartości ciśnienia tętniczego podczas EVT, w tym różnic pomiędzy maksymalnymi i minimalnymi odchyleniami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, w aspekcie skuteczności radiologicznej i klinicznej EVT.

8. WNIOSKI

1. Lepszych wczesnych wyników leczenia niedokrwienego udaru mózgu (NUM) metodą trombektomii mechanicznej (EVT), niepoprzedzoną trombolizą dożylną można oczekiwać u chorych:
 - z większym deficytem neurologicznym przed wykonaniem zabiegu trombektomii;
 - u których upłynął krótszy czas pomiędzy zgłoszeniem do szpitala a wykonaniem badań neuroobrazowych i rozpoczęciem zabiegu trombektomii;
 - z niższym maksymalnym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym podczas zabiegu;
 - u których udało się osiągnąć poziom reperfuzji w skali mTICI na poziomie 2B lub 3.
2. Osiągnięcie reperfuzji na poziomie 2B lub 3 w skali mTICI wpływa korzystnie na uzyskanie lepszej wczesnej sprawności funkcjonalnej ocenianej w zmodyfikowanej skali Rankina.
3. Mniej korzystnych wczesnych efektów leczenia wewnątrznacyniowego niepoprzedzonego trombolizą dożylną należy się spodziewać u chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią.

Słowa kluczowe: trombektomia mechaniczna, udar niedokrwieny mózgu, wczesne efekty leczenia

9. STRESZCZENIE

Udar mózgu pozostaje jedną z najważniejszych przyczyn zgonów na świecie i jest główną przyczyną długotrwałej niepełnosprawności w populacji dorosłych. Przełom w leczeniu swoistym udaru niedokrwiennego mózgu, obserwowany w ostatnich latach, związany jest niewątpliwie ze sprecyzowaniem kryteriów kwalifikacji do zabiegu trombektomii mechanicznej (EVT), która według standardów, poprzedzana jest trombolizą dożylną (IVT). Istotą pracy stanowi analiza czynników wpływających na skuteczność lub nieskuteczność EVT u pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do trombolizy dożylniej lub posiadali do niej przeciwwskazania, w związku z czym przyczynowo leczeni byli jedynie przy użyciu EVT.

Celem tej pracy jest: 1/ określenie, które czynniki mogą wpływać korzystnie na skuteczność kliniczną leczenia chorych z udarem mózgu metodą EVT niepoprzedzoną IVT; 2/ wyodrębnienie ewentualnych czynników, związanych z osiągnięciem gorszych efektów klinicznych w tej grupie pacjentów

Badania prospektywne przeprowadzono u 211 pacjentów, u których przed EVT nie zastosowano wyprzedzającej IVT. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2019r. nie spełniali oni kryteriów kwalifikujących do leczenia IVT, lub mieli przeciwwskazania do takiego leczenia. Chorych podzielono na dwie grupy w oparciu o zmiany w punktacji uzyskanej w skali NIHSS po 24 godzinach od EVT w stosunku do stanu neurologicznego stwierdzonego tuż przed wykonaniem zabiegu. Do grupy pierwszej zaliczono pacjentów, u których stwierdzono poprawę stanu neurologicznego, do drugiej - chorych, u których stwierdzono pogłębienie deficytu neurologicznego. Ponadto dokonano podziału na kilka podgrup, co było związane z etapami analizy. W wyniku przeprowadzonych badań, sformułowano następujące wnioski:

1. Lepszych wczesnych wyników leczenia niedokrwiennego udaru mózgu metodą trombektomii mechanicznej (EVT), niepoprzedzoną trombolizą dożylną można oczekiwać u chorych:
 - z większym deficytem neurologicznym przed wykonaniem zabiegu trombektomii;
 - u których upłynął krótszy czas pomiędzy zgłoszeniem do szpitala a wykonaniem badań neuroobrazowych i rozpoczęciem zabiegu trombektomii;
 - z niższym maksymalnym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym podczas zabiegu;
 - u których udało się osiągnąć poziom reperfuzji w skali mTICI na poziomie 2B lub 3

2. Osiągnięcie reperfuzji na poziomie 2B lub 3 w skali mTICI wpływa korzystnie na uzyskanie lepszej wczesnej sprawności funkcjonalnej ocenianej w zmodyfikowanej skali Rankina
3. Mniej korzystnych wczesnych efektów leczenia endowaskularnego niepoprzedzonego trombolizą dożylną należy się spodziewać u chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią.

10. ABSTRACT

Stroke remains the leading cause of death and the major cause of disability in adults worldwide. The recent breakthrough in the management of patients with acute ischemic stroke (AIS) is undoubtedly related to the clearer definition of eligibility criteria for mechanical thrombectomy (EVT). According to current guidelines and recommendations, EVT should be preceded by intravenous thrombolysis (IVT). This study focused on analyzing the factors affecting the outcome of EVT in patients who did not meet the eligibility criteria for IVT or had contraindications to it, and were therefore treated with EVT only.

The aim of this study was: 1/ to determine which factors may have a positive impact on the clinical effectiveness of treatment in patients treated with EVT without prior IVT; 2/ to determine which factors are associated with worse clinical outcomes in this group of patients.

We performed a prospective study of 211 patients admitted with AIS and treated with EVT without prior IVT (they did not meet the eligibility criteria for IVT treatment or had contraindications to such treatment under the guidelines issued by the Polish Neurological Society in 2019). The patients were divided into two groups based on the changes in the NIHSS score 24 hours after EVT compared to their neurological status just before the procedure. The first group (Group I) was composed of patients whose neurological condition had improved, the second (Group II) – of patients whose neurological deficit had become exacerbated. These groups were divided into several subgroups to allow further analysis.

We were able to draw the following conclusions:

1. More favourable short-term clinical outcomes following EVT without prior IVT were found in patients:
 - with a worse initial neurological deficit;
 - with a shorter time between reporting to the hospital and neuroimaging studies/the start of thrombectomy (groin puncture time);
 - with lower maximum diastolic blood pressure during the procedure;
 - in whom an interventional radiologist was able to achieve an mTICI reperfusion rate of 2B or 3.
2. Achieving a reperfusion rate of 2B or 3 on the mTICI scale was associated with obtaining a better early functional outcome on the modified Rankin scale.
3. Less favorable short-term outcomes in patients treated with EVT without prior IVT could be expected in patients with hypertension and dyslipidemia.

11. SPIS TABEL

Tabela I. Dane demograficzne i kliniczne chorych poddanych analizie

12. SPIS RYCIN

Rycina 1. Wyniki w skali NIHSS przy przyjęciu do szpitala w Grupach I i II.

Rycina 2. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed wykonaniem EVT w grupach I i II.

Rycina 3. Najwyższe wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie EVT w Grupach I i II.

Rycina 4. Stopień reperfuzji w skali mTICI w Grupach I i II.

Rycina 5. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach A i B

Rycina 6. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed EVT w podgrupach A i B

Rycina 7. Odsetek pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią aterogenną w Podgrupach A i B

Rycina 8. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach C i D

Rycina 9. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed wykonaniem EVT w Podgrupach C i D

Rycina 10. Najwyższe wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu EVT w Podgrupach C i D.

Rycina 11. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach E i F

Rycina 12. Odsetek pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym w Podgrupach E i F

Rycina 13. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach G i H

Rycina 14. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed wykonaniem EVT w Podgrupach G i H

Rycina 15. Wyniki w skali NIHSS uzyskane przy przyjęciu do szpitala w Podgrupach J i K

Rycina 16. Wyniki w skali NIHSS uzyskane bezpośrednio przed wykonaniem EVT w Podgrupach J i K

Rycina 17. Czas jaki upłynął od momentu zgłoszenia się pacjenta do izby przyjęć do momentu wykonania badania neuroobrazowego (Door-to-CT) w Podgrupach J i K

Rycina 18. Czas jaki upłynął od momentu zgłoszenia się pacjenta do izby przyjęć do momentu rozpoczęcia zabiegu EVT (Door-to-EVT) w Podgrupach J i K

Rycina 19. Stopień reperfuzji oceniony w skali mTICI uzyskany przez pacjentów w Podgrupach J i K

Rycina 20. Stan funkcjonalny sprzed wystąpienia udaru, oceniony w skali mRS, u pacjentów w Grupach I i II.

Rycina 21. Stan funkcjonalny w dniu wypisu ze szpitala, oceniony w skali mRS, u pacjentów w Grupach I i II.

Rycina 22. Stan funkcjonalny po 30 dniach od wystąpienia udaru, oceniony w skali mRS, u pacjentów w Grupach I i II.

Rycina 23. Stopień reperfuzji (w skali mTICI) a stan funkcjonalny w dniu wypisu (w skali mRS).

Rycina 24. Stopień reperfuzji (w skali mTICI) a stan funkcjonalny po 30 dniach od udaru (w skali mRS).

13. SPIS SCHEMATÓW

Schemat 1. Schemat przedstawiający kolejne etapy analizy pacjentów poddanych leczeniu EVT w odniesieniu do stanu neurologicznego po 24 godzinach od zastosowanego leczenia

Schemat 2. Schemat przedstawiający kolejne etapy analizy pacjentów poddanych leczeniu EVT w odniesieniu do stanu neurologicznego po 7 dniach od zastosowanego leczenia

14. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik numer 1

Zmodyfikowana skala Rankina (modyfikacja na podstawie [63,109])

0 Pacjent nie podaje objawów.

1 Pacjent zgłasza niewielkie objawy, które w sposób istotny nie wpływają na jego tryb życia.

2 Niewielki stopień niepełnosprawności. Objawy nie ograniczają możliwości samodzielnego funkcjonowania. Chory nie jest zależny od otoczenia.

3 Średni stopień niepełnosprawności. Objawy znacznie zmieniają dotychczasowy tryb życia i uniemożliwiają niezależne funkcjonowanie.

4 Dość ciężki stopień niepełnosprawności. Objawy zdecydowanie uniemożliwiają samodzielne życie, pacjent wymaga pomocy przy prostych czynnościach. Nie jest konieczna ciągła opieka i pomoc osoby drugiej.

5 Bardzo ciężki stopień niepełnosprawności. Pacjent jest całkowicie zależny od otoczenia i wymaga stałej pomocy osoby drugiej.

6 Zgon

Załącznik numer 2

Skala NIHSS (zmodyfikowana na podstawie[110])

1a Poziom świadomości

- pełna (0p.)
- podsypiający, ale spełnia polecenia, odpowiada (1p.)
- sopor, potrzebny jest bolesny bodziec dla uzyskania odpowiedzi, obecna jest kierunkowa reakcja na ból (2p.)
- śpiączka (3 p.)

1b Odpowiedź słowna (ile ma lat, jaki jest miesiąc, ważna jest pierwsza odpowiedź)

- prawidłowa na oba pytania (0p.)
- prawidłowa na jedno pytanie (dotyczy także chorych z masywną dyzartrią lub po zaintubowaniu) (1p.)
- obie odpowiedzi błędne lub chory nie odpowiada (dotyczy także chorych z afazją lub w soporze) (2p.)

1c Spełnianie poleceń (zamknąć oczy, zacisnąć pięść, można pokazać, liczy się pierwsza próba)

- wykonuje oba polecenia (0p.)
- wykonuje prawidłowo jedno polecenie (1p.)
- nie wykonuje żadnego z poleceń (2p.)

2 Ruchy gałek ocznych

- pełne (dotyczy też oceny w odruchu oczno-mózgowym) (0p.)
- częściowe zbaczanie (dotyczy też chorych z uszkodzeniem nerwów: III, IV, VI) (1p.)
- porażenie skojarzonego spojrzenia (2p.)

3 Pole widzenia

- bez ubytków (0p.)
- częściowe niedowidzenie (1p.)
- całkowite niedowidzenie połowicze (2p.)
- obustronne niedowidzenie połowicze (ślepotą korową) (3p.)

4 Niedowład twarzy

- brak asymetrii (0p.)
- niewielki niedowład ośrodkowy (1p.)
- głęboki niedowład ośrodkowy (2p.)
- jedno- lub obustronne uszkodzenie nerwu VII (3p.)

5a Siła mięśniowa kończyny górnej prawej (oceniana w pozycji siedzącej pod kątem 90 st., a w pozycji leżącej pod kątem 45 st.)

- utrzymuje kończynę przez 10 sekund (0p.)
- kończyna zaczyna opadać przed upływem 10 sekund lub chwije się (1p.)
- nie utrzymuje kończyny w poziomie, stawia opór przeciwko sile ciężkości (2p.)
- kończyna opada natychmiast, ale widoczny jest niewielki ruch (3p.)
- porażenie (4p.)

5b Siła mięśniowa kończyny górnej lewej (oceniana w pozycji siedzącej pod kątem 90 st., a w pozycji leżącej pod kątem 45 st.)

- utrzymuje kończynę przez 10 sekund (0p.)
- kończyna zaczyna opadać przed upływem 10 sekund lub chwije się (1p.)
- nie utrzymuje kończyny w poziomie, stawia opór przeciwko sile ciężkości (2p.)
- kończyna opada natychmiast, ale widoczny jest niewielki ruch (3p.)
- porażenie (4p.)

6a Siła mięśniowa kończyny dolnej prawej (oceniana w pozycji leżącej, a kończyna dolna uniesiona jest pod kątem 30 st. w stosunku do podłoża)

- kończyna dolna nie opada przez 5 sekund (0p.)
- kończyna zaczyna opadać przed upływem 5 sekund lub chwije się (1p.)
- kończyna opada natychmiast, ale stawia opór przeciwko grawitacji (2p.)
- kończyna opada natychmiast, ale widoczne są minimalne ruchy czynne (3p.)
- porażenie (4p.)

6b Siła mięśniowa kończyny dolnej lewej (oceniana w pozycji leżącej, a kończyna dolna uniesiona jest pod kątem 30 st. w stosunku do podłoża)

- kończyna dolna nie opada przez 5 sekund (0p.)
- kończyna zaczyna opadać przed upływem 5 sekund lub chwije się (1p.)
- kończyna opada natychmiast, ale stawia opór przeciwko grawitacji (2p.)
- kończyna opada natychmiast, ale widoczne są minimalne ruchy czynne (3p.)
- porażenie (4p.)

7 Ataksja (test z otwartymi oczami)

- nieobecna (dotyczy też sytuacji, gdy chory jest w śpiączce, nie rozumie poleceń lub kończyna jest porażona) (0p.)

- obecna w jednej kończynie (1p.)
- obecna w obu kończynach (po jednej str. lub np. w obu kończynach dolnych) (2p.)

8 Czuć (badane poprzez ukłucie w twarz, ramię, tułów, udo)

- bez zaburzeń (0p.)
- zaburzone w stopniu umiarkowanym (dotyczy także pacjentów z rozpoznaną afazją lub w soporze) (1p.)
- znacznie osłabione lub zniesione (dotyczy także pacjentów w śpiączce, z tetraplegią, lub udarem pniowym z objawami obustronnymi) (2p.)

9 Mowa

- bez zaburzeń (0p.)
- złe nazywanie przedmiotów, nieprawidłowe dobieranie słów, obecne parafazje lub/i zaburzenia rozumienia (1p.)
- znaczne zaburzenia: w pełni rozwinięta afazja ruchowa lub czuciowa (2p.)
- całkowita afazja (dotyczy także pacjentów w śpiączce) (3p.)

10 Dyzartria

- brak (0p.)
- niewielka/średniego stopnia dyzartria (1p.)
- znaczna, słowa całkowicie niezrozumiałe (dotyczy też pacjentów z mutyzmem lub anartrią) (2p.)

11 Reakcja na bodźce zewnętrzne (wzrokowe, czuciowe)

- prawidłowa (0p.)
- ograniczona reakcja na bodziec jednej modalności (1p.)
- brak reakcji na więcej niż jeden bodziec, zespół zaniedbywania, anozognozja (2p.)

Załącznik numer 3

Skala mTICI (*ang. modified Thrombolysis in Cerebral Infarction, mTICI*) (zmodyfikowana na podstawie [66])

Stopień reperfuzji	Definicja
0	Nie stwierdza się przepływu
1	Uzyskano minimalny przepływ dystalnie do pierwotnie stwierdzanej niedrożności
2a	Uzyskano wypełnienie mniej niż 50% obszaru naczyniowego zajętego naczynia
2b	Uzyskano wypełnienie co najmniej 50% obszaru naczyniowego zajętego naczynia
3	Przywrócono prawidłowy przepływ przez naczynie

15. PIŚMIENNICTWO

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, i in. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 27 maj 2006;367(9524):1747–57.
2. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, i in. WYTYCZNE PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT DIAGNOSTYKI I LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W POLSCE 2021. *Lekarz POZ Supplement* [Internet]. 2021; Dostępne na: <https://www.termedia.pl/WYTYCZNE-PTL-KLRwP-PTK-r-nPTDL-PTD-PTNT-DIAGNOSTYKI-r-nI-LECZENIA-ZABURZEN-r-nLIPIDOWYCH-W-POLSCE-2021,166,45338,1,1.html>
3. MPZ 2020 Epidemiologia NFZ/GUS [Internet]. [cytowane 19 luty 2023]. Dostępne na: https://analizy.mz.gov.pl/app/mpz_2020_epidem_nfz_gus
4. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, i in. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. luty 2006;37(2):345–50.
5. Bogucki M., Gierczyński J., Gryglewicz J., i in. Udary mózgu konsekwencje społeczne i ekonomiczne [online]. Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego;
6. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, i in. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. lipiec 2021;52(7):e364–467.
7. Nowacki P, Porębska A. Nawrotowe udary mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2005;1(1):8–14.
8. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 1 sierpień 2021 [cytowane 4 marzec 2023];30(8). Dostępne na: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(21\)00338-4/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(21)00338-4/fulltext)
9. Sacco S, Marini C, Totaro R, i in. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology*. 9 maj 2006;66(9):1335–8.
10. Portegijs S, Ong AY, Halbesma N, i in. Long-term mortality and recurrent vascular events in lacunar versus non-lacunar ischaemic stroke: A cohort study. *Eur Stroke J*. marzec 2022;7(1):57–65.

11. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 1 czerwiec 2018 [cytowane 28 marzec 2023];3(2). Dostępne na: <https://svn.bmj.com/content/3/2/76>
12. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, i in. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019;15(A):1–156.
13. Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. W: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cytowane 29 marzec 2023]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459143/>
14. Easton JD, Saver JL, Albers GW, i in. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke*. czerwiec 2009;40(6):2276–93.
15. Amin HP, Madsen TE, Bravata DM, i in. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. marzec 2023;54(3):e109–21.
16. Shahar E, McGovern PG, Sprafka JM, i in. Improved Survival of Stroke Patients During the 1980s. *Stroke*. styczeń 1995;26(1):1–6.
17. Parr E, Ferdinand P, Roffe C. Management of Acute Stroke in the Older Person. *Geriatrics (Basel)*. 15 sierpień 2017;2(3):27.
18. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 31 maj 1997;349(9065):1569–81.
19. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. marzec 2019;50(3):773–8.
20. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 14 grudzień 1995;333(24):1581–8.
21. Xiong Y, Pan Y, Nogueira RG, i in. Treating acute large vessel occlusion stroke: to bridge or not to bridge? *Stroke Vasc Neurol*. 26 kwiecień 2021;6(3):324–7.
22. Mullen MT, Pisapia JM, Tilwa S, i in. Systematic review of outcome after ischemic stroke due to anterior circulation occlusion treated with intravenous, intra-arterial, or combined intravenous+intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. wrzesień 2012;43(9):2350–5.
23. Emberson J, Lees KR, Lyden P, i in. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 29 listopad 2014;384(9958):1929–35.

24. Serna Candel C, Aguilar Pérez M, Hellstern V, i in. Recanalization of Emergent Large Intracranial Vessel Occlusion through Intravenous Thrombolysis: Frequency, Clinical Outcome, and Reperfusion Pattern. *Cerebrovasc Dis.* styczeń 2020;48(3–6):115–23.
25. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, i in. Successful Reperfusion with Intravenous Thrombolysis Preceding Mechanical Thrombectomy in Large Vessel Occlusions. *Stroke.* styczeń 2018;49(1):232–5.
26. Yeo LLL, Kong WY, Paliwal P, i in. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke due to Cervical Internal Carotid Artery Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* październik 2016;25(10):2423–9.
27. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, i in. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. *Stroke.* styczeń 2012;43(1):125–30.
28. Paciaroni M, Inzitari D, Agnelli G, i in. Intravenous thrombolysis or endovascular therapy for acute ischemic stroke associated with cervical internal carotid artery occlusion: the ICARO-3 study. *J Neurol.* luty 2015;262(2):459–68.
29. Gönner F, Remonda L, Mattle H, i in. Local Intra-Arterial Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* wrzesień 1998;29(9):1894–900.
30. Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, i in. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: A report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology. *J Vasc Interv Neurol.* maj 2014;7(1):56–75.
31. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, i in. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *New England Journal of Medicine.* 7 marzec 2013;368(10):893–903.
32. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, i in. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine.* 7 marzec 2013;368(10):904–13.
33. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, i in. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine.* 7 marzec 2013;368(10):914–23.
34. Sardar P, Chatterjee S, Giri J, i in. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 14 wrzesień 2015;36(35):2373–80.

35. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, i in. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. grudzień 2019;50(12):e344–418.
36. Saver JL, Jahan R, Levy EI, i in. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 6 październik 2012;380(9849):1241–9.
37. Hussain SI, Zaidat OO, Fitzsimmons BFM. The Penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology*. 25 wrzesień 2012;79(13 Suppl 1):S135-141.
38. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, i in. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1 styczeń 2015;372(1):11–20.
39. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, i in. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 11 czerwiec 2015;372(24):2296–306.
40. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, i in. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 12 marzec 2015;372(11):1019–30.
41. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, i in. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 11 czerwiec 2015;372(24):2285–95.
42. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, i in. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 12 marzec 2015;372(11):1009–18.
43. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, i in. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. październik 2016;15(11):1138–47.
44. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, i in. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 6 październik 2012;380(9849):1231–40.
45. Primiani CT, Vicente AC, Brannick MT, i in. Direct Aspiration versus Stent Retriever Thrombectomy for Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis in 9127 Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. maj 2019;28(5):1329–37.

46. Mohammaden MH, Haussen DC, Pisani L, i in. Stent-retriever alone vs. aspiration and stent-retriever combination in large vessel occlusion stroke: A matched analysis. *Int J Stroke*. kwiecień 2022;17(4):465–73.
47. Lapergue B, Blanc R, Costalat V, i in. Effect of Thrombectomy With Combined Contact Aspiration and Stent Retriever vs Stent Retriever Alone on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 28 wrzesień 2021;326(12):1158–69.
48. Qin C, Shang K, Xu SB, i in. Efficacy and safety of direct aspiration versus stent-retriever for recanalization in acute cerebral infarction. *Medicine (Baltimore)*. 12 październik 2018;97(41):e12770.
49. Pilotażowy program trombektomii mechanicznej w leczeniu udaru niedokrwiennego realizować będzie w naszym województwie Szpital Kliniczny nr 1 w Szczecinie - NFZ [Internet]. Pilotażowy program trombektomii mechanicznej w leczeniu udaru niedokrwiennego realizować będzie w naszym województwie Szpital Kliniczny nr 1 w Szczecinie. [cytowane 30 marzec 2023]. Dostępne na: http://www.nfz-szczecin.pl/qykbd_news_2280_pilotazowy_program_trombektomii_mechanicznej_w_leczeniu_udaru_niedokrwiennego_realizowac_bedzie_w_naszym_wojewodztwie_szpital_kliniczny_nr_1_w_szczecinie_.htm
50. MZ przedłuży pilotaż trombektomii mechanicznej. Dołączą kolejne szpitale [LISTA] [Internet]. pulsmedycyny.pl. [cytowane 30 marzec 2023]. Dostępne na: <https://pulsmedycyny.pl/mz-przedluzza-pilotaz-trombektomii-mechanicznej-dolacza-kolejne-szpitala-lista-1154238>
51. Yiang GT, Chen YH, Chen PY, i in. Rapid Identification of Patients Eligible for Direct Emergent Computed Tomography Angiography during Acute Ischemic Stroke: The DARE-PACE Assessment. *Diagnostics*. luty 2022;12(2):511.
52. Hansen CK, Christensen A, Ovesen C, i in. Stroke Severity and Incidence of Acute Large Vessel Occlusions in Patients with Hyper-Acute Cerebral Ischemia: Results from a Prospective Cohort Study Based on CT-Angiography (CTA). *International Journal of Stroke*. 1 kwiecień 2015;10(3):336–42.
53. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, i in. NIHSS Score and Arteriographic Findings in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. październik 2005;36(10):2121–5.
54. Podlasek A, Kobayashi A, Grunwald IQ. Skala ASPECTS w udarze niedokrwiennym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018;14(4):222–9.

55. Pfaff J, Herweh C, Schieber S, i in. e-ASPECTS Correlates with and Is Predictive of Outcome after Mechanical Thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol.* sierpień 2017;38(8):1594–9.
56. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, i in. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 4 styczeń 2018;378(1):11–21.
57. Albers GW, Marks MP, Kemp S, i in. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 22 luty 2018;378(8):708–18.
58. Rabinstein AA, Albers GW, Brinjikji W, i in. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *Int J Stroke.* styczeń 2019;14(1):23–31.
59. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, i in. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke.* grudzień 1998;29(12):2455–60.
60. Gąsior M, Czekał AD, Przybylska K, i in. Plejotropowe działanie statyn. *Choroby Serca i Naczyń.* 2008;5(3):141–6.
61. Jansen IGH, Mulder MJHL, Goldhoorn RJB. Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). *BMJ.* 9 marzec 2018;360:k949.
62. Balodis A, Radzina M, Miglane E, i in. Endovascular thrombectomy in anterior circulation stroke and clinical value of bridging with intravenous thrombolysis. *Acta Radiol.* marzec 2019;60(3):308–14.
63. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke.* lipiec 2017;48(7):2007–12.
64. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, i in. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0–1 or 0–2? *J Neurol.* 1 czerwiec 2008;255(6):867–74.
65. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-Day Mortality in Medicare Beneficiaries With Acute Ischemic Stroke | *Journal of the American Heart Association* [Internet]. [cytowane 5 marzec 2023]. Dostępne na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.111.000034>
66. Modified treatment in cerebral ischemia (mTICI) score | *Radiology Reference Article* | *Radiopaedia.org* [Internet]. [cytowane 5 marzec 2023]. Dostępne na: <https://radiopaedia.org/articles/modified-treatment-in-cerebral-ischaemia-mtici-score?lang=us>

67. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, i in. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg.* maj 2019;11(5):433–8.
68. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, i in. 2B, 2C, or 3: What Should Be the Angiographic Target for Endovascular Treatment in Ischemic Stroke? *Stroke.* czerwiec 2020;51(6):1790–6.
69. Dargazanli C, Fahed R, Blanc R, i in. Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction 2C/Thrombolysis in Cerebral Infarction 3 Reperfusion Should Be the Aim of Mechanical Thrombectomy: Insights From the ASTER Trial (Contact Aspiration Versus Stent Retriever for Successful Revascularization). *Stroke.* maj 2018;49(5):1189–96.
70. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, i in. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg.* marzec 2014;6(2):83–6.
71. Abdelrady M, Derraz I, Dargazanli C, i in. Complete recanalization predicts favorable outcome in patients with distal M2-M3 middle cerebral artery occlusions following endovascular thrombectomy. *J Neuroradiol.* marzec 2023;50(2):230–6.
72. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, i in. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019;5(1):1–86.
73. Gajewski P. *Interna Szczeklika 2020.* 11. wyd. Kraków: MP; 2020.
74. Medtronic Neurovascular Clinical Affairs. Solitaire™ FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) Clinical Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 kwi [cytowane 9 luty 2023]. Report No.: NCT01657461. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657461>
75. Laible M, Möhlenbruch MA, Pfaff J, i in. Influence of Renal Function on Treatment Results after Stroke Thrombectomy. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(5–6):351–8.
76. Pan X, Zhou F, Shen R, i in. Influence of renal function on stroke outcome after mechanical thrombectomy: a prospective cohort study. *BMC Neurology.* 14 kwiecień 2020;20(1):134.
77. Xiao L, Ma M, Gu M, i in. Renal impairment on clinical outcomes following endovascular recanalization. *Neurology.* 4 luty 2020;94(5):e464–73.
78. Kim DH, Nah HW, Park HS, i in. Factors associated with early dramatic recovery following successful recanalization of occluded artery by endovascular treatment in anterior circulation stroke. *J Clin Neurosci.* grudzień 2017;46:171–5.

79. Bala F, Bricout N, Nouri N, i in. Safety and outcomes of endovascular treatment in patients with very severe acute ischemic stroke. *J Neurol.* maj 2022;269(5):2493–502.
80. Mistry EA, Yeatts S, de Havenon A, i in. Predicting 90-Day Outcome After Thrombectomy: Baseline-Adjusted 24-Hour NIHSS Is More Powerful Than NIHSS Score Change. *Stroke.* sierpień 2021;52(8):2547–53.
81. Cao Y, Wang S, Sun W, i in. Prediction of favorable outcome by percent improvement in patients with acute ischemic stroke treated with endovascular stent thrombectomy. *Journal of Clinical Neuroscience.* 1 kwiecień 2017;38:100–5.
82. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, i in. Dramatic Recovery in Acute Ischemic Stroke Is Associated With Arterial Recanalization Grade and Speed. *Stroke.* listopad 2012;43(11):2998–3002.
83. Aoki J, Suzuki K, Kanamaru T, i in. Association between initial NIHSS score and recanalization rate after endovascular thrombectomy. *J Neurol Sci.* 15 sierpień 2019;403:127–32.
84. Perry LA, Liu Z, Loth J, i in. Perioperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Mortality After Cardiac Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* maj 2022;36(5):1296–303.
85. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, i in. Hypotension During Endovascular Treatment of Ischemic Stroke Is a Risk Factor for Poor Neurological Outcome. *Stroke.* wrzesień 2015;46(9):2678–80.
86. Zhang T, Wang X, Wen C, i in. Effect of short-term blood pressure variability on functional outcome after intra-arterial treatment in acute stroke patients with large-vessel occlusion. *BMC Neurol.* 26 wrzesień 2019;19(1):228.
87. Jagani M, Brinjikji W, Rabinstein AA, i in. Hemodynamics during anesthesia for intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. *J NeuroIntervent Surg.* wrzesień 2016;8(9):883–8.
88. Rasmussen M, Schönenberger S, Hendèn PL, i in. Blood Pressure Thresholds and Neurologic Outcomes After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: An Analysis of Individual Patient Data From 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 1 maj 2020;77(5):622–31.
89. Mistry EA, Mehta T, Mistry A, i in. Blood Pressure Variability and Neurologic Outcome After Endovascular Thrombectomy: A Secondary Analysis of the BEST Study. *Stroke.* luty 2020;51(2):511–8.

90. Li Y, van Landeghem N, Demircioglu A, i in. Predictors of Early Neurological Improvement in Patients with Anterior Large Vessel Occlusion and Successful Reperfusion Following Endovascular Thrombectomy—Does CT Perfusion Imaging Matter? *Clin Neuroradiol.* 2022;32(3):839–47.
91. Naragum V, Jindal G, Miller T, i in. Functional Independence After Stroke Thrombectomy Using Thrombolysis In Cerebral Infarction Grade 2c: A New Aim of Successful Revascularization. *World Neurosurg.* listopad 2018;119:e928–33.
92. Dekker L, Geraedts VJ, Hund H, i in. Importance of Reperfusion Status after Intra-Arterial Thrombectomy for Prediction of Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Stroke. *Interv Neurol.* kwiecień 2018;7(3–4):137–47.
93. Turc G, Bhogal P, Fischer U, i in. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg.* 26 luty 2019;neurintsurg-2018-014569.
94. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, i in. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 23 kwiecień 2016;387(10029):1723–31.
95. Flottmann F, van Horn N, Maros ME, i in. Early TIC1 2b or Late TIC1 3-Is Perfect the Enemy of Good? *Clin Neuroradiol.* czerwiec 2022;32(2):353–60.
96. Cui R, Iso H, Yamagishi K, i in. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis.* kwiecień 2012;221(2):565–9.
97. Lee JS, Lee SJ, Yoo JS, i in. Prognosis of Acute Intracranial Atherosclerosis-Related Occlusion after Endovascular Treatment. *J Stroke.* wrzesień 2018;20(3):394–403.
98. Czuba E, Steliga A, Lietzau G, i in. Cholesterol as a modifying agent of the neurovascular unit structure and function under physiological and pathological conditions. *Metab Brain Dis.* sierpień 2017;32(4):935–48.
99. Cui T, Wang C, Zhu Q, i in. Association between low-density cholesterol change and outcomes in acute ischemic stroke patients who underwent reperfusion therapy. *BMC Neurology.* 16 wrzesień 2021;21(1):360.
100. Zhao W, An Z, Hong Y, i in. Low total cholesterol level is the independent predictor of poor outcomes in patients with acute ischemic stroke: a hospital-based prospective study. *BMC Neurol.* 15 marzec 2016;16:36.

101. Flint AC, Kamel H, Rao VA, i in. Validation of the Totalled Health Risks in Vascular Events (THRIVE) Score for Outcome Prediction in Endovascular Stroke Treatment. *International Journal of Stroke*. 1 styczeń 2014;9(1):32–9.
102. Shi ZS, Liebeskind DS, Loh Y, i in. Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy. *Stroke*. grudzień 2010;41(12):2775–81.
103. Pfaff JAR, Schönenberger S, Herweh C, i in. Direct Transfer to Angio-Suite Versus Computed Tomography–Transit in Patients Receiving Mechanical Thrombectomy. *Stroke*. wrzesień 2020;51(9):2630–8.
104. Ribo M, Boned S, Rubiera M, i in. Direct transfer to angiosuite to reduce door-to-puncture time in thrombectomy for acute stroke. *J Neurointerv Surg*. marzec 2018;10(3):221–4.
105. Fransen PSS, Berkhemer OA, Lingsma HF, i in. Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. luty 2016;73(2):190–6.
106. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, i in. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. wrzesień 2009;8(9):802–9.
107. Galimanis A, Jung S, Mono ML, i in. Endovascular Therapy of 623 Patients With Anterior Circulation Stroke. *Stroke*. kwiecień 2012;43(4):1052–7.
108. Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, i in. National Institutes of Health Stroke Scale: An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke*. styczeń 2020;51(1):282–90.
109. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke*. marzec 2007;38(3):1091–6.
110. NINDS Know Stroke Campaign - NIH Stroke Scale [Internet]. [cytowane 5 marzec 2023]. Dostępne na: <https://www.stroke.nih.gov/resources/scale.htm>