

THE INFLUENCE OF BLOOD PRESSURE ON THE OUTCOME OF ACUTE ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS TREATED WITH THROMBOLYTIC THERAPY AND MECHANICAL THROMBECTOMY

UTICAJ VISINE KRVNOG PRITISKA NA ISHOD AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA KOD PACIJENATA LEČENIH TROMBOLITIČKOM TERAPIJOM I MEHANIČKOM TROMBEKTOMIJOM

Aleksandar Ninković¹, Aleksandar Jovanović^{1,2}

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za neurologiju, Novi Sad, Srbija

Correspondence: aleksandar.ninkovic32@gmail.com

Abstract

Introduction: Modern therapy of acute ischemic stroke (AIS) aims to prevent the penumbra cells' death by reestablishing the blood flow, which can be performed using a pharmaceutical or endovascular interventions. It is recommended to reduce and maintain the patients' blood pressure below 185/110 mmHg before and during the application of thrombolysis, as well as to maintain the same blood pressure value regarding mechanical thrombectomy application, and below 180/105 mmHg 24 hours after the application of thrombolysis.

Aim: The aim of the study was to determine the causality between blood pressure below or above 170 mmHg 24 hours after the onset of reperfusion therapy and the degree of neurological deficit of the patients with AIS.

Material and methods: The work is based on research and retrospective analysis of data collected at the Neurology Clinic of the Clinical Center of Vojvodina and refers to 103 patients with AIS who were treated with thrombolytic therapy, mechanical thrombectomy or both methods, in the period from January 1st to December 31st, 2023.

Results: Median patient National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores for systolic pressure ≤ 170 mmHg and > 170 mmHg for all groups combined ($U = 278.50$; $p = 0.21$), for the thrombolysis group ($U = 111.00$; $p = 0.58$), and for the thrombolysis/thrombectomy group ($U = 15.20$; $p = 0.20$) are not statistically significantly different, while their difference for the thrombectomy group cannot be calculated.

Conclusion: Systolic pressure below 170 mmHg 24 hours after any of the therapeutic procedures is not associated with a more favorable outcome of AIS, therefore it is not necessary to strictly control it more than one day after the conclusion of one of those.

Keywords:

acute ischemic stroke,
blood pressure,
thrombolysis,
thrombectomy

Sažetak

Uvod: Cilj savremene terapije akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) je sprečavanje umiranja ćelija penumbre ponovnim uspostavljanjem krvotoka, što može da se načini primenom leka ili endovaskularnih intervencija. Preporučeno je smanjenje i održavanje krvnog pritiska pacijenata ispod 185/110 mm Hg pre i u toku primene trombolize, kao i održavanje istih vrednosti krvnog pritiska kod primene mehaničke trombektomije, tj. ispod 180/105 mm Hg 24 sata nakon primene trombolize.

Cilj: Cilj rada je bio utvrditi uzročno-posledičnu povezanost između visine sistolnog krvnog pritiska ispod ili iznad 170 mm Hg 24 sata nakon primene reperfuzione terapije i stepena neurološkog deficita pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom.

Materijal i metode: Rad se zasniva na istraživanju i retrospektivnoj analizi podataka prikupljenih na Klinici za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine i odnosi se na 103 pacijenta sa AIMU koji su lečeni trombolitičkom terapijom, mehaničkom trombektomijom ili obema metodama, u periodu od 1. januara do 31. decembra 2023. godine.

Rezultati: Medijane Skale za moždani udar Nacionalnog instituta zdravlja (engl. *National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS*) skorova pacijenata za sistolni pritisak ≤ 170 mm Hg i > 170 mm Hg za sve grupe zajedno ($U = 278,50$; $p = 0,21$), kao i za grupu tromboliza ($U = 111,00$; $p = 0,58$) i grupu tromboliza/trombektomija ($U = 15,20$; $p = 0,20$) statistički se značajno ne razlikuju, dok se njihova razlika za grupu trombektomija ne može izračunati.

Zaključak: Sistolni pritisak ispod 170 mm Hg 24 časa nakon bilo koje terapijske procedure nije povezan sa povoljnijim ishodom AIMU, te ga nije neophodno strogo kontrolisati više od jednog dana nakon završetka neke od tih procedura.

Ključne reči:

akutni ishemijski moždani udar, krvni pritisak, tromboliza, trombektomija

Uvod

Terapija

Cilj savremene terapije akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) svodi se na pokušaj da se ćelije penumbre - perifernog dela ishemijske teritorije u kome je smanjenje protoka manje izraženo - održe u životu, tj. da se spreči njihovo umiranje ponovnim uspostavljanjem krvotoka (1,2). Rekanalizacija zapušenog krvnog suda može da se dogodi spontano ili da se načini primenom leka ili endovaskularnih intervencija (2).

Ishod akutnog ishemijskog moždanog udara

U akutnoj fazi moždanog udara (MU) najznačajniji uticaj na ishod imaju starost pacijenta i težina moždanog udara, ali ne smeju se zanemariti ni kliničke ni neuroimidžing karakteristike MU, kao ni razvoj mogućih komplikacija (1). Arterijska hipertenzija na prijemu i u prva 24 sata jedan je od negativnih prediktora ishoda nakon intravenske trombolize (IVT) jer visok krvni pritisak neposredno pre i posle perioda davanja trombolitičke terapije negativno utiče na mozak, noseći povišen rizik od intrakranijalnog i intracerebralnog krvarenja, koji je čak četiri puta veći kod sistolnog pritiska većeg od 170 mm Hg u odnosu na pritisak u rasponu od 141 do 150 mm Hg (1,3-6). To je posebno važno jer je krvni pritisak kod AIMU često povišen (4,7). Takođe, mozak je posebno osetljiv na niske vrednosti krvnog pritiska u AIMU, što je utvrđeno u brojnim studijama (4). Uz to, neke studije su pokazale da su pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom (lat. *tensio arterialis* - TA) < 120 mm Hg imali najgori ishod AIMU (8).

Smernice Američkog udruženja za srce/Američkog udruženja za moždani udar (engl. *American Heart Association/American Stroke Association - AHA/ASA*) preporučuju smanjivanje i održavanje krvnog pritiska ispod 185/110 mm Hg pre i u celom toku primene trombolize pomoću labetalola ili nikardipina, tj. urapidila po evropskim smernicama, a preporuka je i 24 h posle održavati TA ispod 180/105 mm Hg (1,4,8). I kod mehaničke trombektomije AHA smernice preporučuju održavanje vrednosti TA ispod 185/110 mm Hg, ali uzimaju u obzir manjak randomizovanih kontrolisanih studija koje bi to potkrepile (8).

Cilj rada

Osnovni cilj rada je bio utvrditi uzročno-posledičnu povezanost između visine sistolnog krvnog pritiska ispod ili iznad 170 mm Hg nakon 24 sata od primene reperfuzione terapije i stepena neurološkog deficita pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom.

Materijal i metode

Vrsta, mesto i način sprovođenja studije, vrsta i metode prikupljanja podataka

Ova retrospektivna otvorena kohortna studija sprovedena je na Klinici za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine (UKCV) (odobrenje Etičke komisije br. 00/327). Za ispitivanje su korišćeni podaci iz Kliničkog informacionog sistema (KIS) UKCV-a koji se odnose na pacijente Klinike za urgentnu neurologiju Urgentnog centra UKCV. U studiju je uključeno 103 pacijenta kojima je dijagnostikovao akutni ishemijski moždani udar i

primenjene intravenska trombolitička terapija (65 pacijenata), mehanička trombektomija (15 pacijenata) ili kombinacija dveju terapijskih metoda (23 pacijenta) u periodu od 1. januara do 31. decembra 2023. godine.

Kod svih pacijenata su registrovane demografske karakteristike, kliničke karakteristike uključujući i stepen neurološkog deficita kvantifikovan Skalom za moždani udar Nacionalnog instituta zdravlja (engl. *National Institute of Health Stroke Scale* - NIHSS) na otpustu, vrsta primenjene terapijske procedure i visina sistolnog krvnog pritiska pacijenata nakon najmanje 24 časa od neke od primenjenih terapija. Svi bolesnici su kategorisani u dve grupe, one sa arterijskim pritiskom < 170 mm Hg i sa arterijskim pritiskom > 170 mm Hg. Do ovih podataka se dolazilo uvidom u dnevne dekurzuse pacijenata, izveštaje o njihovom internom premeštaju, njihove radiološke nalaze, kao i otpusne liste sa epikrizom koji su svi bili dostupni u okviru KIS-a. U slučaju da NIHSS skor nije bio naveden u odgovarajućim dekurzusima, izveštajima ili otpusnim listama već je izračunat pomoću NIHSS skale uvidom u odgovarajući neurološki nalaz pacijenata.

Statistička obrada podataka

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje korelacije i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (medijana) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Korelacija između podataka je ispitana uz pomoć Spirmanovog (*Spearman*) ρ -korelacionog koeficijenta. Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćena je neparametarska statistička analiza, Man-Vitnijev (*Mann-Whitney*) test. Hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (α -nivo) od 0,05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Obrada podataka rađena je primenjivanjem standardnih statističkih paketa (IBM SPSS *Statistics* 26).

Rezultati

U ovoj studiji od 103 pacijenta, 41 pacijent je bio ženskog, a 62 muškog pola. Prosečna starost svih ispitanika je iznosila $70,68 \pm 12,57$ godina (žena $71,54 \pm 13,66$ godina, muškaraca $70,11 \pm 11,87$ godina). Primenjene su tri terapijske metode: trombolitička terapija, mehanička trombektomija i kombinacija dveju metoda. Tromboliza je primenjena kod 65 (63,1%) ispitanika, trombektomija je primenjena kod 15 (14,6%), a tromboliza i trombektomija (t/t) su urađene kod 23 (22,3%) ispitanika. Trombolizom su lečeni 22 žene i 43 muškarca, trombektomijom 9 žena i 6 muškaraca, a obema metodama 10 pacijenata ženskog i 13 pacijenata muškog pola. Prosečna starosna dob kod pacijenata lečenih trombolizom je iznosila 70,34 godine, kod pacijenata tretiranih mehaničkom trombektomijom 71,2 godine i kod pacijenata koji su lečeni obema terapijskim metodama 71,3 godine. Medijana sistolnog krvnog pritiska nakon 24 sata od terapije je iznosila 145 mm Hg (140 mm Hg kod pacijenata sa TA \leq 170 mm Hg, a 180 mm

Hg kod pacijenata sa TA > 170 mm Hg), minimum je bio 90 mm Hg, dok je maksimum bio 200 mm Hg. Medijana NIHSS skora kod svih ispitanika iznosila je 4, sa minimumom 0 i maksimumom od 42, što je odgovaralo smrtnom ishodu.

Pacijenti su, prema visini sistolnog pritiska, podeljeni na prvu grupu - sa pritiskom \leq 170 mm Hg (95; 92,2%) i drugu grupu - sa pritiskom > 170 mm Hg (8; 7,8%) (**tabela 1**).

Tabela 1. Učestalost krvnog pritiska i tipa intervencije u studiji.

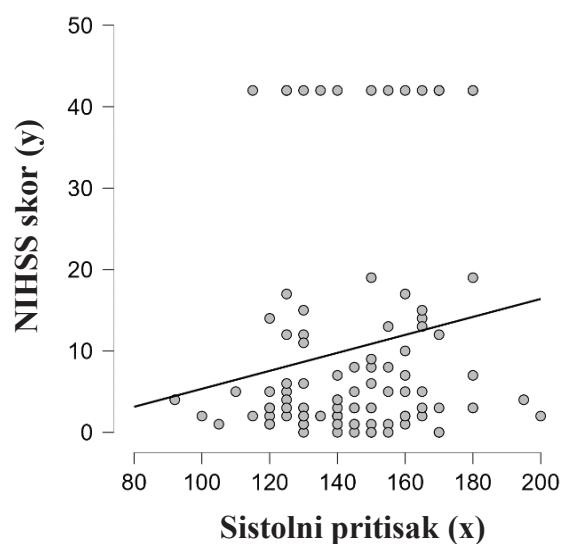
	Grupa	Učestalost	Procentat %
Krvni pritisak	TA \leq 170 mm Hg	95	92,2
	TA > 170 mm Hg	8	7,8

Srednje vrednosti NIHSS skorova na otpustu za sistolni pritisak \leq 170 mm Hg i > 170 mm Hg statistički se značajno ne razlikuju (U = 278,50; p = 0,21) (**tabela 2**).

Tabela 2. Medijane NIHSS skora u zavisnosti od visine sistolnog krvnog pritiska.

Krvni pritisak	Broj pacijenata	Medijana NIHSS skora	Mann-Whitney U	P
TA \leq 170 mm Hg	95	3	278,50	0,21
TA > 170 mm Hg	8	5,5		

Nije nađena statistički značajna korelacija između visine krvnog pritiska i NIHSS skora na otpustu ($\rho = 0,16$; p = 0,12) (**grafikon 1**).



Grafikon 1. Dijagram rasejanja za visinu sistolnog pritiska i NIHSS skor.

Nisu nađene statistički značajne razlike srednjih vrednosti NIHSS skora pacijenata sa sistolnim pritiskom \leq 170 mm Hg i pacijenata sa sistolnim pritiskom > 170 mm Hg u okviru grupe tromboliza/trombektomija (U = 15,20; p = 0,20) (**tabela 3**).

Medijana NIHSS skora kod pacijenata sa urađenom

Tabela 3. NIHSS skor u zavisnosti od visine krvnog pritiska kod pacijenata lečenih i trombolitičkom terapijom i trombektomijom.

Krvni pritisak	Broj pacijenata	Medijana NIHSS skora	Mann Whitney U	P
TA ≤ 170 mm Hg	20	3	15,20	0,2
TA > 170 mm Hg	3	7		

trombektomijom bez primene trombolize i pritiskom ≤ 170 mm Hg je iznosila 6, dok je kod pacijenata sa pritiskom > 170 mm Hg iznosila 42 (**tabela 4**), međutim Mann-Whitney U-vrednost se ne može izračunati jer postoje dva ispitanika iz grupe trombektomija, oba sa NIHSS skorom 42, što je nemoguće testirati ovim testom.

Tabela 4. NIHSS skor u zavisnosti od visine krvnog pritiska kod trombektomije.

Krvni pritisak	Broj pacijenata	Medijana NIHSS skora	Mann Whitney U	P
TA ≤ 170 mm Hg	13	6	/	/
TA > 170 mm Hg	2	42		

Kad je u pitanju samo tromboliza, ne postoji statistički značajna razlika medijana NIHSS skora pacijenata sa pritiskom ≤ 170 mm Hg i pacijenata sa pritiskom > 170 mm Hg (U = 111,00; p = 0,58) (**tabela 5**).

Tabela 5. NIHSS skor u zavisnosti od visine krvnog pritiska kod trombolize.

Krvni pritisak	Broj pacijenata	Medijana NIHSS skora	Mann Whitney U	P
TA ≤ 170 mm Hg	62	3	111,00	0,58
TA > 170 mm Hg	3	3		

Diskusija

Prema većini savremenih istraživanja, moždani udar se češće javlja kod pripadnika muškog pola u odnosu na ženski (obično 50 - 55% muškaraca prema 40 - 45% žena), što je slično u odnosu na dobijene podatke, prema kojima odnos novoobolelih muškaraca i žena iznosi približno 6:4 (62:41) (9).

Rezultati nekoliko kohortnih studija pokazuju da postoji povezanost krvnog pritiska i ishoda akutnog ishemijskog moždanog udara koja se grafički prikazuje u obliku latiničnog slova "U" (8). Međunarodna studija o moždanom udaru (engl. *International Stroke Trial*) pokazuje da su pacijenti sa sistolnim pritiskom manjim od 120 mm Hg ili većim od 200 mm Hg imali najgori ishod (7). Ova veza je potvrđena drugim istraživanjima. Vemos i saradnici su identifikovali 130 mm Hg kao optimalan sistolni krvni pritisak, dok su Kastiljo i saradnici pronašli da je optimalan

sistolni pritisak viši - 180 mm Hg. Dva mehanizma koja objašnjavaju ovaj oblik krive su cerebralna autoregulacija i status rekanalizacije (7). U ovoj studiji, srednja vrednost NIHSS pacijenata sa pritiskom manjim od 120 mm Hg ili većim od 200 mm Hg iznosila je 9,33, tj. manje od srednje vrednosti NIHSS pacijenata sa pritiskom između tih vrednosti (10,35).

Studija moždanog udara sa poboljšanom kontrolom hipertenzije i trombolize (engl. *The Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study - ENCHANTED*), koja je randomizovano grupisala pacijente u grupe intenzivnih ciljnih vrednosti (sistolni TA 130 - 140 mm Hg) i preporučenih ciljnih vrednosti TA (sistolni TA < 180 mm Hg), nije pokazala poboljšanje ishoda uprkos nižoj incidenciji intrakranijalnog krvarenja, što može biti slučaj jer je razlika u krvnim pritiscima dveju grupa bila samo 5 mm Hg (7). Srednja vrednost NIHSS skora ove studije za grupu pacijenata lečenih trombolizom koji bi pripadali grupi intenzivnih ciljnih vrednosti iznosila je 10,31, tj. bila je veća u odnosu na 10,14 kod grupe preporučenih ciljnih vrednosti, što je u skladu sa prethodnom studijom. Ipak, poređenje ovih rezultata nije adekvatno:

1. jer se rezultati ENCHANTED istraživanja zasnivaju na snižavanju TA ispitanika grupe intenzivnih ciljnih vrednosti, što nije sprovedeno u ovoj studiji;

2. zbog dvostrukog ponavljanja pacijenata sa sistolnim TA od 130 do 140 mm Hg pri izračunavanju srednjih vrednosti u ovoj studiji;

3. zbog uvrštavanja vrednosti NIHSS skora pacijenata sa vrednostima krvnog pritiska jednakim granicama ovog intervala u računanje srednje vrednosti skora te grupe u cilju dobijanja reprezentativnijeg uzorka (u suprotnom, ova studija bi imala da ponudi dva pacijenta sa prosečnom vrednošću NIHSS skora 22, u poređenju sa 16 ispitanika za koje je ova prosečna vrednost izračunata) (10).

Iako nema mnogo randomizovanih studija o kontroli TA nakon mehaničke trombektomije, Goyal i saradnici su objavili iskustvo jednog centra u vezi sa različitim ciljnim vrednostima TA nakon trombektomije u toku 4 godine. Nakon dobre reperfuzije, pacijenti su nerandomizovano svrstani u grupu dopustive (< 220/110 mm Hg), umerene (< 160/90 mm Hg) ili intenzivne (< 140/90 mm Hg) ciljne vrednosti krvnog pritiska. Dok su pacijenti umerene i intenzivne grupe češće uzimali antihipertenzive, 3-mesečna stopa mortaliteta ovih grupa je bila značajno niža (6,5%) u poređenju sa dopustivom (28,7%), ali se zbog nekontrolisane organizacije retrospektivne studije ne može isključiti mogućnost mešanja ciljnih vrednosti krvnog pritiska i kohortnih populacija, zbog čega rezultati moraju da se pažljivo razmatraju (8). Na osnovu srednjih vrednosti NIHSS skora trombektomiranih (17 za grupu dopustive; 5,3 za grupe umerene i intenzivne ciljne vrednosti zajedno), tromboliziranih i trombektomiranih pacijenata (7,3; 7,9), kao i srednjih vrednosti obeju prethodnih grupa pacijenata ovog istraživanja zajedno (11,1; 7,6), rezultati koji idu u prilog ovoj studiji viđaju se u prvoj i trećoj pomenutoj grupi.

Ograničavajući faktor ove studije je bio mali broj

isključivo trombektomiranih pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom u 2023. godini. Samim tim, zbog činjenice da su u ovoj grupi bila svega dva pacijenta sa TA > 170 mm Hg, oba sa NIHSS skorom 42, kao i zbog odsustva normalne distribucije, nisu mogli da budu primenjeni ni Man Vitnjev test nulte hipoteze ni t-test. Važno je dodati i da NIHSS skala, koja je korišćena u svrhu procene stepena zaostalog neurološkog deficita ishemijskog moždanog udara, nije najpouzdanija pri skorovanju težine neurološkog deficita kod infarkta leve hemisfere u odnosu na desnu zbog dobijanja većih skorova u prvom slučaju, kao i da je manje korisna u proceni infarkta lokalizovanog u zadnjoj lobanjskoj jami (1).

Prema nekim novijim radovima, postoje ograničeni i kontradiktorni podaci u vezi s tim da li je sistolni, dijasistolni ili srednji arterijski pritisak, ili čak i da li je srednja, najveća, najmanja ili razlika između ekstremnih vrednosti krvnog pritiska najbolji prediktor ishoda moždanog udara (7). Imajući to u vidu, kao i da je u našem istraživanju dokazano da ni u jednoj grupi pojedinačno, ni u svim grupama zajedno ne postoji statistički značajna povezanost visine sistolnog krvnog pritiska manje od 170 mm Hg nakon 24 sata od određene terapijske procedure i povoljnijeg ishoda AIMU, dalja istraživanja bi mogla da budu usmerena ka razjašnjenju ovih nesuglasica.

Zaključak

Sistolni TA ispod ili iznad 170 mm Hg nakon 24 časa od primenjene terapije ne utiče na ishod AIMU, niti na ishod bilo koje od reperfuzionih procedura pojedinačno. Samim tim, nije ga neophodno strogo kontrolisati više od jednog dana nakon završetka neke od tih procedura.

Literatura

1. Rajić S. Intravenska trombolitička terapija u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara: prediktori povoljnog neurološkog ishoda. Doktorska disertacija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. 2020.
2. Kostić, V, urednici. Neurologija za studente medicine. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2018.
3. Georgievski-Brkić B. Značaj perfuzione kompjuterizovane tomografije endokranijuma u primeni intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom. Doktorska disertacija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. 2015.
4. Kidemet Piskač S. Pristup bolesniku s akutnim ishemijskim moždanim udarom u jedinici za liječenje moždanog udara. *Medicus*. 2019; 28(1):115-21.
5. Berge E, Cohen G, Lindley RI, Sandercock P, Wardlaw JM, Sandset EC, et al. Effects of Blood Pressure and Blood Pressure-Lowering Treatment During the First 24 Hours Among Patients in the Third International Stroke Trial of Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015; 46(12):3362-9.
6. Todo K. Blood pressure variability in acute ischemic stroke. *Hypertens Res*. 2024; 47(3):679-80.
7. De Georgia M, Bowen T, Duncan KR, Chebl AB. Blood pressure management in ischemic stroke patients undergoing mechanical thrombectomy. *Neurol Res Pract*. 2023; 5(1):12.
8. Vitt JR, Trillanes M, Hemphill JC 3rd. Management of Blood Pressure During and After Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2019; 10:138.
9. Jovanović A. Psihički poremećaji nakon ishemijskog moždanog udara. Doktorska disertacija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. 2016.
10. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10174):877-88.