



Nebyli smegenų kraujagyslių liga ir insulto profilaktika

Gyd. Bernadeta Viesulaitė

Klaipėdos jūrininkų ligoninė

LIA konferencija 2018 04 06

KLIN ATVEJIS



- 76 m. moteris
- 2 mėnesius trunkantis galvos skausmas
- Anamnezėje: PAH, vartoja medikamentus
- Atliekate KT: poinsultinis smegenų audinio defektas dešinės VSA baseine
- Lipidograma: BCh 5,75, MTL 3,4
- EKSS: dešinės VMA 50-70% stenozė
- Holterio monitoravimas, širdies echoskopija – n.y.



PRANEŠIMO PLANAS

- Nebylios smegenų kraujagyslių ligos sąvoka
(angl. *silent cerebrovascular disease*)
- Aktualumas
- Vaizdinimas
- „Nebylus“ galvos smegenų infarktas
- Baltosios galvos smegenų medžiagos pažeidimai
- Mikroprakravavimai

AHA/ASA Scientific Statement

Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.

Stroke, 2017;48: e44-e71



SAVOKOS

8-31%

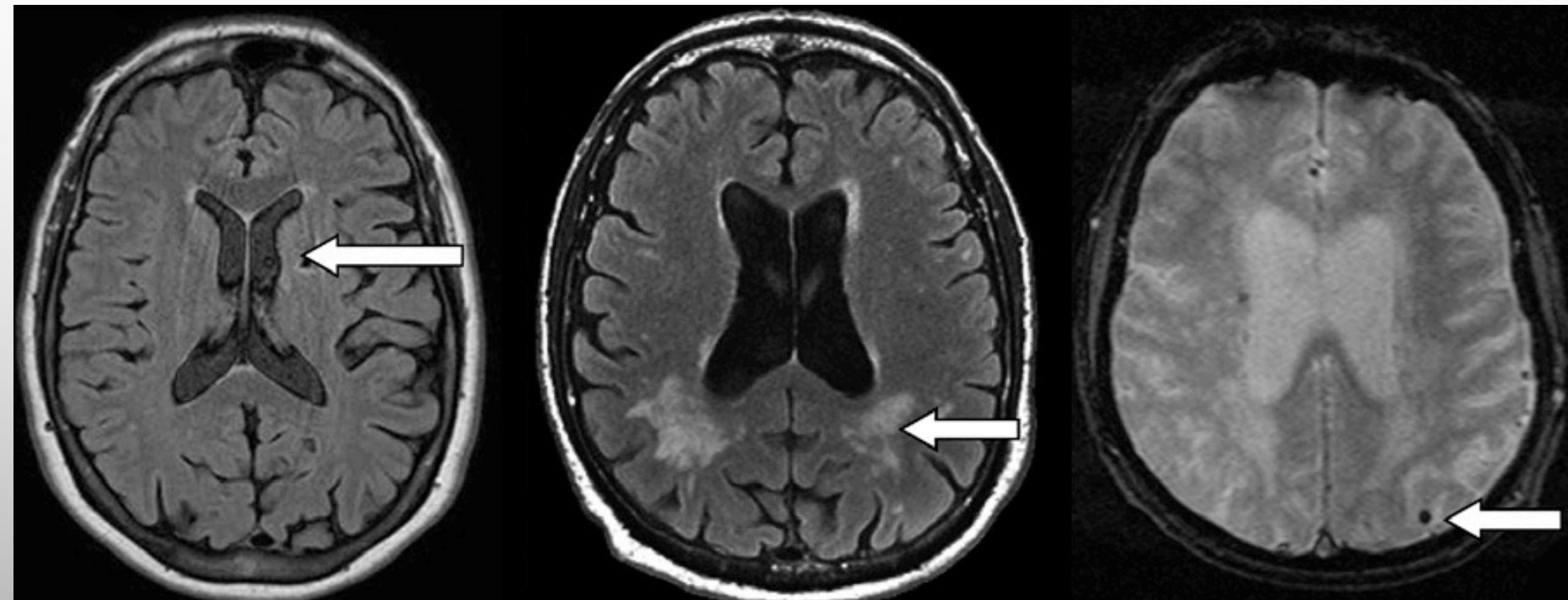
11-21% (~64m.)

5-21%

1) Nebylus insultas

2) Baltosios medžiagos pažeidimas

3) Mirkopakraujavimai



AKTUALUMAS

- Nebyli smulkių kraujagyslių liga – dažniausiai atsitiktinis neurovizualinių tyrimų radinys
- ~25% asmenų virš 80 metų turi ≥ 1 nebylų GS infarktą
- Vienam simptominiam GSI tenka ~10 „tylių“
- Nepriklausomas insulto rizikos veiksnys (2-3x didina riziką)
- Demencijos rizikos veiksnys (>2 kartus didina riziką)

AR TIKRAI „NEBYLI“?

- Subtilūs kognityviniai ir motoriniai sutrikimai, atliekant standartizuotus testus
- Kognityvinių f-jų blogėjimas
- Eisenos sutrikimas
- Psichikos sutrikimai
- Kasdieninės veiklos pokyčiai
- „*Covert*“ vietoj „*silent*“

Vermeer SE et al. Stroke 2003; Debelte S et al. Stroke 2010

NEUROVIZUALINIAI TYRIMAI

Nebyli smegenų kraujagyslių liga

Atsitiktinis radinys

KT

MRT

Kryptingos paieškos

- Simptominis insultas
- Intrakranijinė kraujosruva
- Kognityvinis sutrikimas

NEUROVIZUALINIAI TYRIMAI - 2

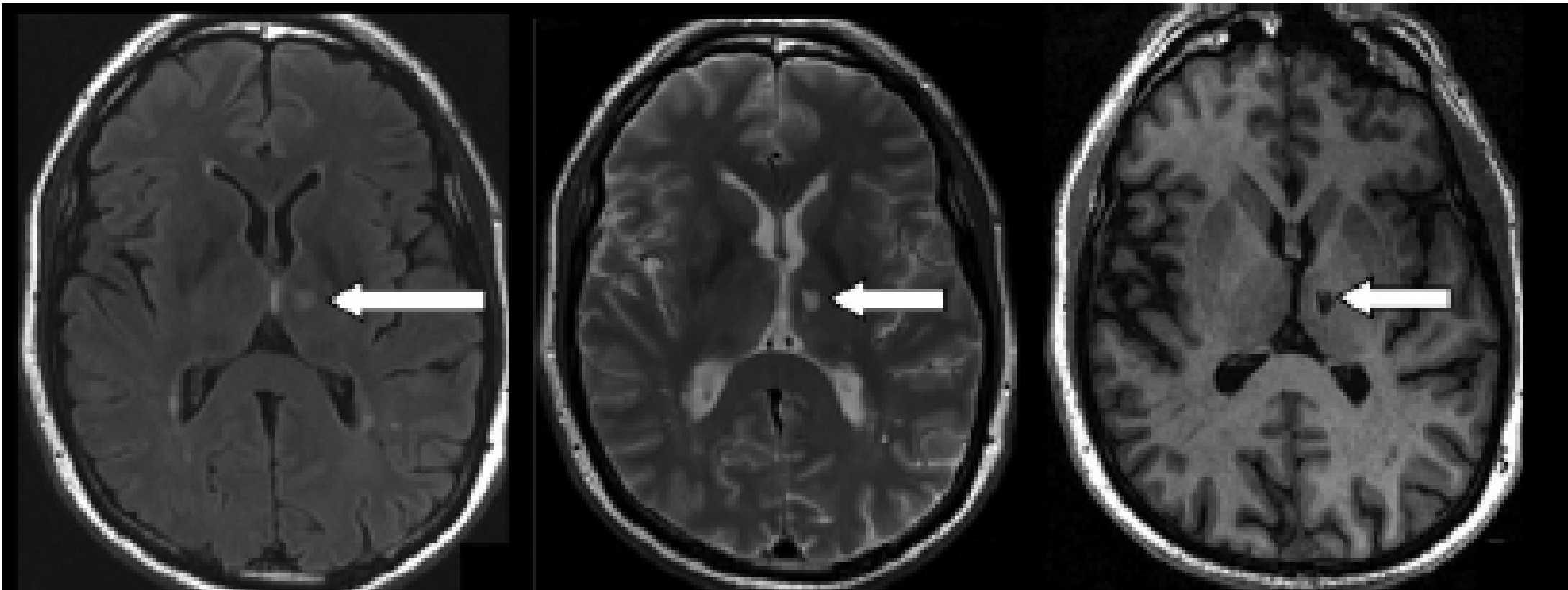
MRT seka	Tikslas
T1	Atskiria lakūnas nuo PVT, pilkają ir baltąją medžiagą; atrofijos vertinimas
DWI	Ūmiems išeminiamis pažeidimams (iki kelių savaičių)
T2	Atskiria lakūnas nuo BMH ir PVT; strukūra; seni infarktai
FLAIR	BMH ir žieviniams ar dideliems požieviniamis GSI; dif. BM pažeidimus nuo PVT ir lakūnų
T2* SWI ar GRE	Kraujosruva, mikropakraujavimai ir siderozė

NEBYLUS GALVOS SMEGENŲ INFARKTAS

FLAIR

T2

T1



NEBYLUS GALVOS SMEGENŲ INFARKTAS - 2

Study	Setting	Size, n/Mean Age, y	With Silent Brain Infarcts, %	Incident Stroke Events, n	Event Rate in Individuals With Silent Brain Infarcts, %/y	Event Rate in Individuals Without Silent Brain Infarcts, %/y	<u>Adjusted HR</u> (95% CI)
Cardiovascular Health Study ¹³	Population-based	3324/74	27.8	159	1.87	0.95	1.5 (1.1–2.1)
Rotterdam Scan Study ¹⁰	Population-based	1077/72	21	57	2.9	0.58	3.3 (1.8–5.9)
Atherosclerosis Risk in Communities Study ^{10B}	Population-based	1884/62	11.7	157	1.6	0.4	2.5 (1.7–3.8)
Framingham study ¹²	Population-based	2229/62	11	32	0.5	0.16	2.8 (1.3–6.0)

NEBYLUS GALVOS SMEGENŲ INFARKTAS - 3

- 80 - 90% požieviniai, < 1,5 cm
- Rekomenduojamas įprastinis kraujagyslinių rizikos veiksnių įvertinimas (PAH, CD, dislipidemija, rūkymas, nejudrumas, EKG monitoravimas dėl PV)
- {Jei nesenas „kriptogeninis insultas“ yra žievėje ar smegenėlėse – 3 kartus didesnė tikimybė aptikti PVP per 28 dienas}
- Kol kas neapibrėžta ilgo ritmo monitoravimo (~30d.) nauda *nebyliems* GSI
- Širdies echoskopija – jei embolinio GSI vaizdas

NEBYLUS GALVOS SMEGENŲ INFARKTAS - 4

- EKSS – jei karotidės baseinas
- Miego arterijos stenozė $\geq 50\%$ ir GSI rizika:

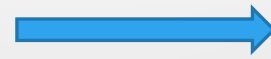
simptominė ~ 10-15% per metus



Intervencinis gydymas

asimptominė ~ 2 % per metus

„nebylus GSI“ – tarpinė rizika*



Potencialus intervencinis gydymas

(Nelakūninis požievinis ir žievinis insultas ir ispilateralinė MA stenozė – susijusi su insulto ateityje rizika OR 4,6 (CI 3- 7,2))

NEBYLUS GSI IR PROFILAKTIKA

- Kruopšti anamnezė: gal vis tik simptominis ?
- Taikyti pirminės insulto profilaktikos rekomendacijas
- Aspirino efektyvumas nebuvo vertintas
- Trūksta įrodymų, ar rizikos vertinimas dėl antikoagulantų skyrimo, esant PV, yra toks pats simptominiams ir „nebyliems“ GSI
- Turėti galvoje, kad didesnė insulto rizika ateityje, sprendžiant dėl antikoagulantų, statinų, MA revaskuliarizacijos **bet** žinoti, kad tai nebuvo tirta randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose

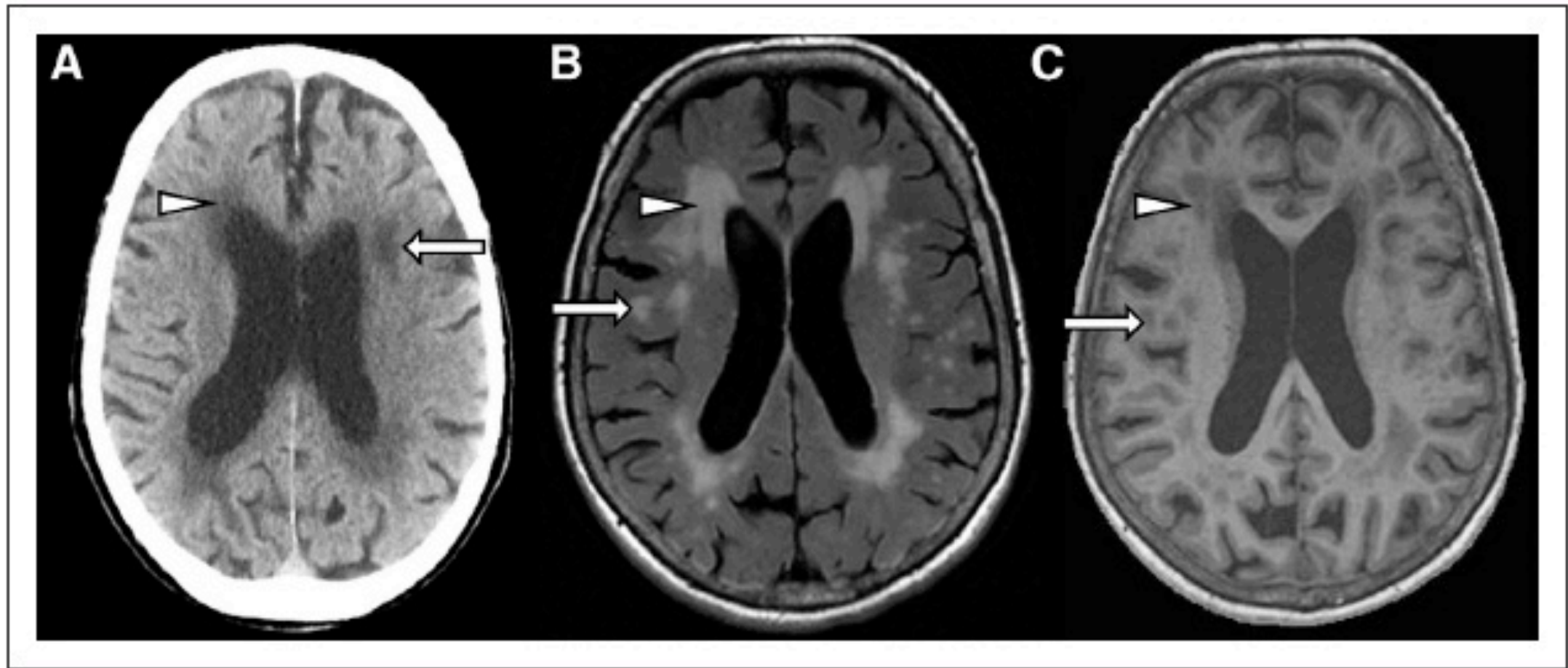


BALTOSIOS MEDŽIAGOS PAŽEIDIMAI (BMP)

KT

FLAIR

T1

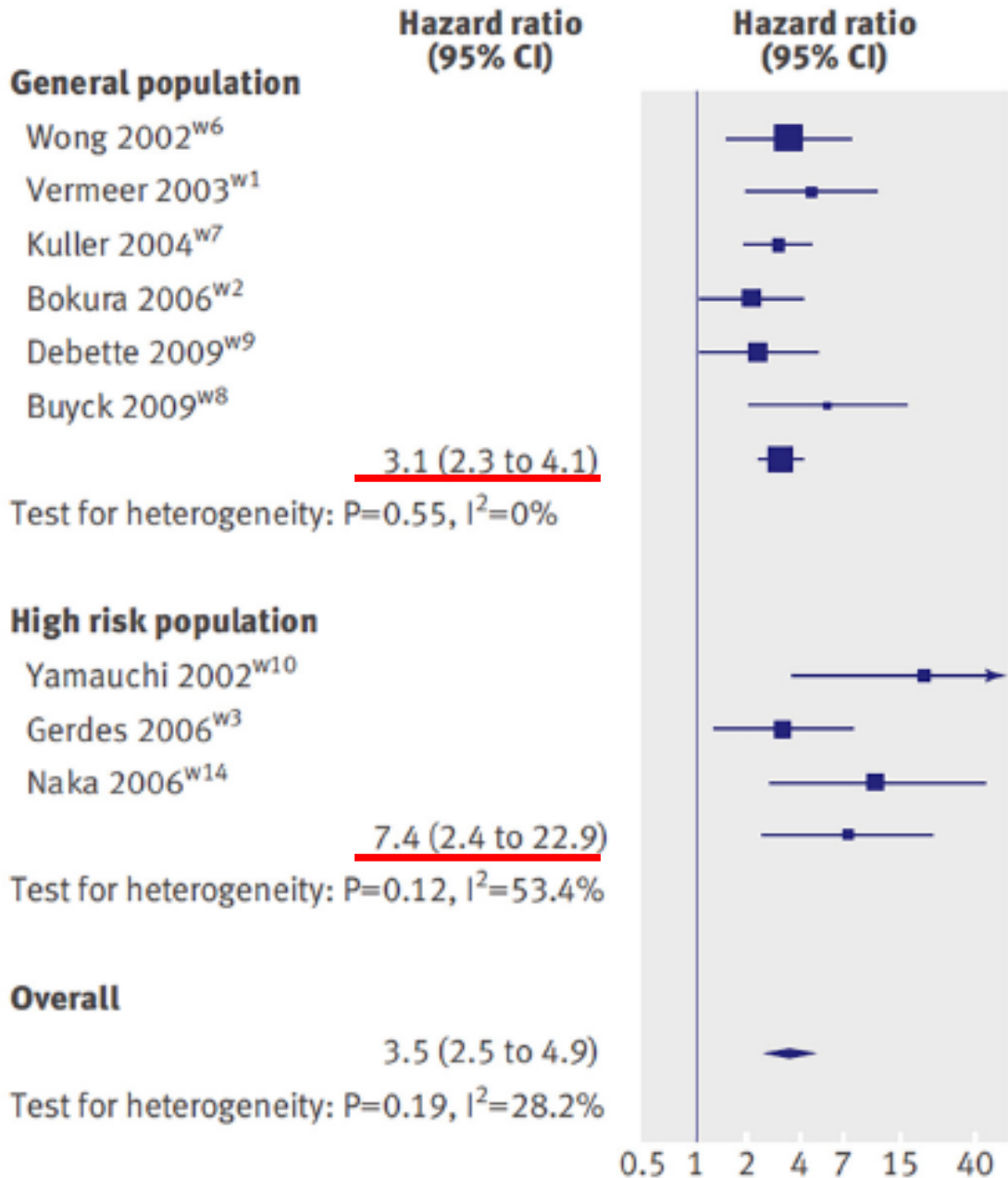


BALTOSIOS MEDŽIAGOS PAŽEIDIMAI - 2

- > 90% asmenų virš 70 metų
- Problemos: nėra BMP vertinimo kriterijų (Fazekas II ir III?); kada – amžiaus norma?
- Paveldimumo komponentas, bet labiausiai susiję su amžiumi ir hipertenzija
- Susiję su smulkių kraujagyslių patologija

- Jei išreikšti pokyčiai – krjg. rizikos veiksnių įvertinimas
- Registruoti pulsą ir EKG – PV skринingas

BMP IR INSULTO RIZIKA



- 6 populiacinių tyrimų metaanalizė:

HR 3,1 didelio BMP vs mažo
(95% PI 2,3-4,1, $P<0,001$)

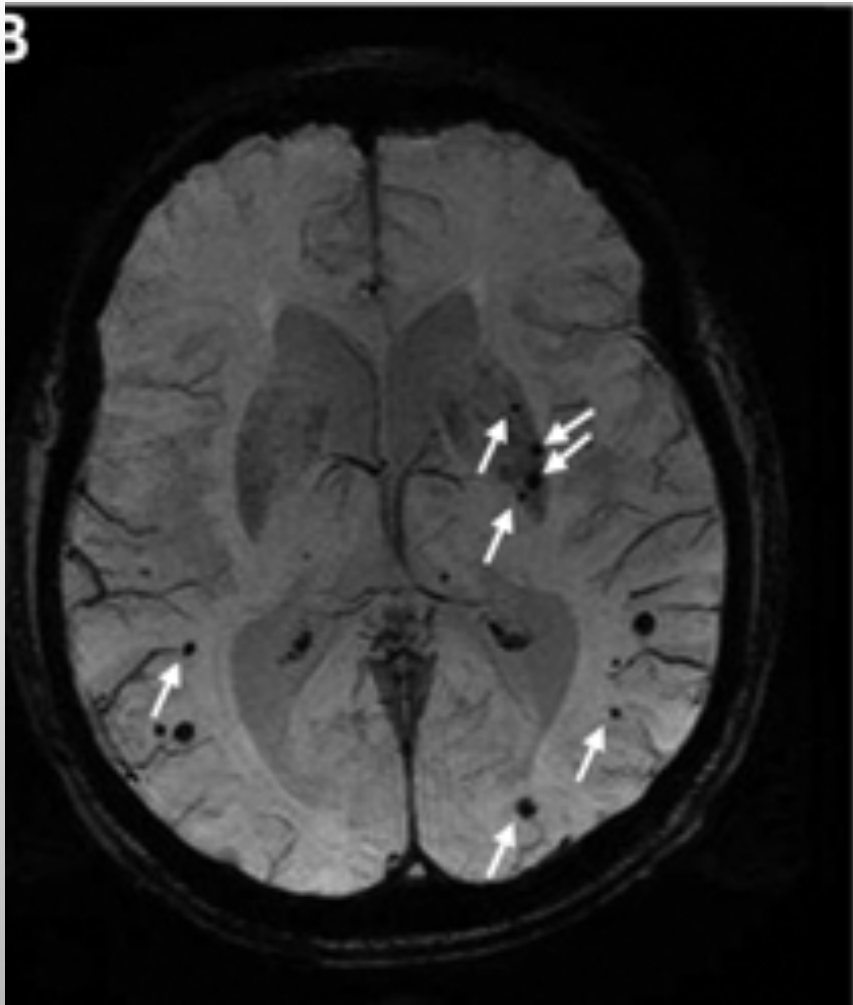
- Negalima apibrėžti absoliučios metinės GSI rizikos esant skirtingo dydžio BMP
- Neaišku, ar yra slenkstis, žemiau kurio BMP nebėra susiję su GSI rizika

BMP IR INSULTO PROFILAKTIKA



- Taikyti pirminės insulto profilaktikos rekomendacijas
- Nesant kitų krjg. rizikos veiksnių, BMP nėra pakankama priežastis skirti antitrombozinį gydymą
- Turėti galvoje, kad didesnė insulto rizika ateityje, sprendžiant dėl antikoagulantų, statinų, MA revaskuliarizacijos **bet** žinoti, kad tai nebuvo tirta randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose
- Aktyvus AKS mažinimas gali sulėtinti BMP progresavimą

NEBYLŪS SMEGENŲ MIKROPAKRAUJAVIMAI (SMP)



- Mažos hemosiderino sankaupos
- 5 – 10 mm
- T2* sekos: GRE ir SWI
- Dvejopi: giluminiai ir skiltiniai
- 5-21% bendroje populiacijoje
- 30-40% patyrusiems GSI ir 60-68% patyrusiems ISK

SMP – 2

- Tradicinių krvg. rizikos veiksnių įvertinimas
- Papildomi neurovizualiniai tyrimai (KTA, MRA) jei > 1 cm
- SMP yra susiję didesne tiek išeminio, tiek hemoraginio insulto rizika
*Rotterdamo populiaciniame tyrime**: visų insultų HR 1,93 (95% CI 1,25 – 2,95);
tik skiltiniai SMP buvo susiję su ISK rizika - HR 5,27 (95% CI 1,35 – 20,23), visi kiti –
tiek su ISK (HR 5,92, 95% CI 1,07-32,86), tiek su GSI didesne rizika (HR 3,05, 95% CI 1,65- 5,63)
- Izoliuoti SMP nėra indikacija profilaktiniam antiromboziniam gydymui

Pacientai su GSI + antikoagulantu dėl PV

METHODS:

- This was a meta-analysis of cohort studies with >50 patients with **recent ischemic stroke** and documented **AF, brain MRI** at baseline, **long-term oral anticoagulation** treatment, and ≥6 months of follow-up. Authors provided summary-level data on stroke outcomes stratified by CMB status. We estimated pooled annualized ICH and ischemic stroke rates from Poisson regression. We calculated odds ratios (ORs) of ICH by CMB presence/absence, ≥5 CMBs, and CMB topography (strictly lobar, mixed, and strictly deep) using random-effects models.

RESULTS:

- We established an international collaboration and pooled data from 8 centers including **1,552 patients**. The crude CMB prevalence was 30% and 7% for ≥5 CMBs. Baseline CMB presence (vs no CMB) was associated with ICH during follow-up (OR **2.68**, 95% confidence interval [CI] 1.19-6.01, $p = 0.017$). **Presence of ≥5 CMB was related to higher future ICH risk (OR 5.50, 95% CI 2.07-14.66, $p = 0.001$)**. The pooled **annual ICH incidence increased from 0.30%** (95% CI 0.04-0.55) among CMB-negative patients to **0.81%** (95% CI 0.17-1.45) in CMB-positive patients ($p = 0.01$) and **2.48%** (95% CI 1.2-6.2) in patients **with ≥5 CMBs** ($p = 0.001$). There was no association between CMBs and recurrent ischemic stroke.

CONCLUSIONS:

- The presence of CMB on MRI and the dichotomized **cutoff of ≥5 CMBs** might identify subgroups of ischemic stroke patients with AF with high ICH risk and after further validation could help in risk stratification, in anticoagulation decisions, and in guiding randomized trials and ongoing large observational studies.

NEBYLŪS SMEGENŲ MIKROPAKRAUJAVIMAI - 3

- SMP + antikoagulantai – kokia ISK rizika? NĖRA TYRIMŲ.
- Jei yra indikacijos antikoagulantams – skirti (NKA)
- Jei yra indikacijos antiagregantams – skirti
- Prieš pradėdant antitrombozinį gydymą MRT skринingas nereikalingas
- Išeminio ir hemorginio insulto prevencinės priemonės



SMP IR REPERFUZINIS INSULTO GYDYMAS

- Ligoniai su ≥ 1 SMP turi ~2 kartus didesnę simptominės ISK riziką po IVT (*Haridomou A et al., Neurology 2015*)
- Jei yra indikacijos, ligoniams su SMP taikyti IVT ir/ar mechaninę trombektomiją
- IVT neskyrimas ligoniams su SMP ir perėjimas prie MT nėra pagrįstas

AHA/ASA Guideline

2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart
Association/American Stroke Association

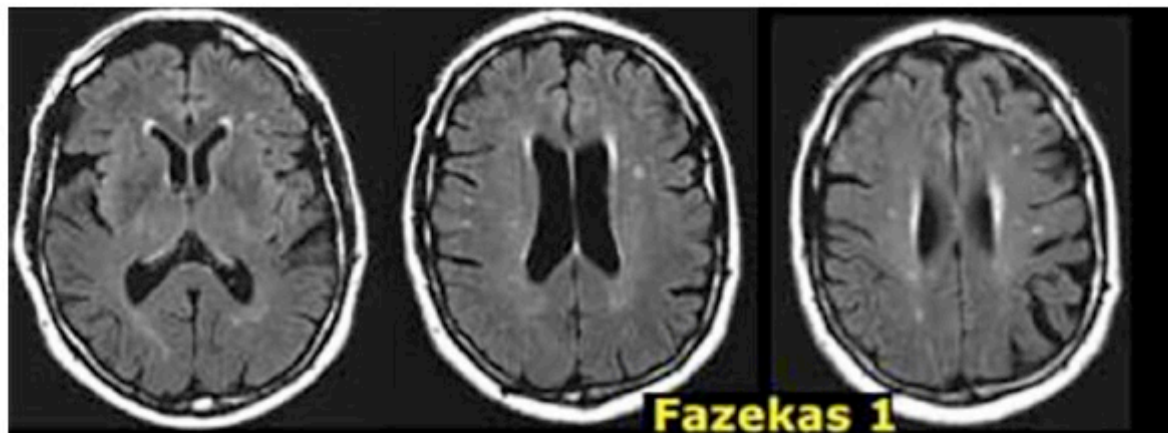
- Nėra randomizuotų kontroliuojamų tyrimų
- Jei pacientas atitinka IVT kriterijus ir anksčiau buvo rastas mažas skaičius SMP (1-10) MRT, IVT skyrimas yra pagrįstas (IIa)
- Jei **SMP** skaičius buvo didelis (**>10**), IVT gali būti susijusi su didesne sISK rizika ir tokio gydymo nauda yra abejotina. IVT skyrimas gali būti pagrįstas jei yra potenciali esminė nauda (IIb)

APIBENDRINIMAS

- Nebyli smulkių kraujagyslių liga – dažniausiai atsitiktinis neurovizualinių tyrimų radinys
- Tai yra nebylūs galvos smegenų infarktai, kraujagyslinės kilmės baltosios galvos smegenų medžiagos pažeidimai bei smegenų mikropakraujavimai
- Ne „nebyli“ bet „paslėpta“
- Insulto, demencijos rizikos veiksnys – suklusti ir imtis profilaktinių priemonių

AČIŪ UŽ DĒMESI!

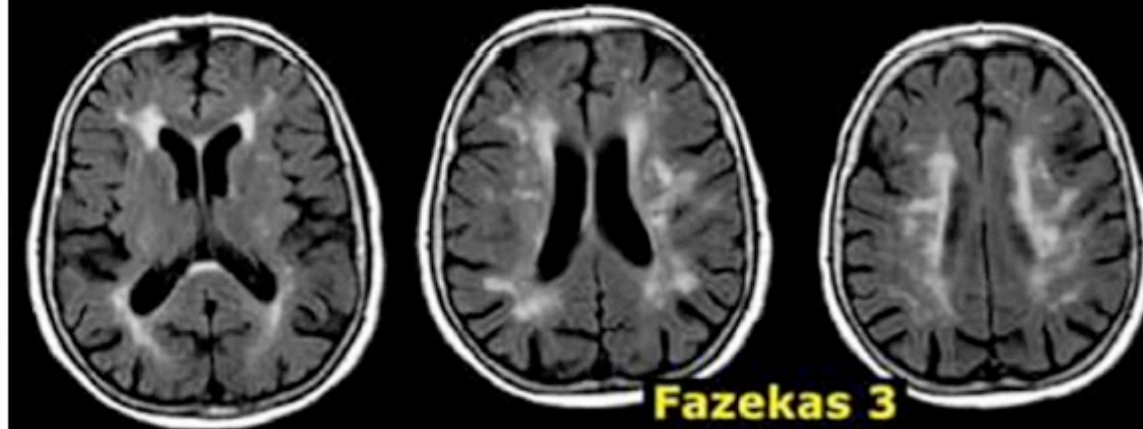




Fazekas 1



Fazekas 2



Fazekas 3

ROTTERDAM STUDY

	n/N	All Strokes	P Value	n/N	Ischemic Stroke	P Value	n/N	Intracerebral Hemorrhage	P Value
Model 1*									
No microbleeds	59/3867	1.00 (Reference)		49/3867	1.00 (Reference)		5/3867	1.00 (Reference)	
Any microbleeds	34/892	1.93 (1.25–2.99)	0.004	23/892	1.52 (0.91–2.53)	0.124	6/892	5.64 (1.66–19.13)	0.006
Non-CAA-related microbleeds	18/259	3.35 (1.94–5.78)	<0.001	14/259	3.05 (1.65–5.63)	<0.001	2/259	5.92 (1.07–32.86)	0.046
CAA-related microbleeds	16/633	1.30 (0.74–2.28)	0.383	9/633	0.84 (0.41–1.74)	0.629	4/633	5.27 (1.38–20.23)	0.017