

Aspirinas ir heparinas po išeminio insulto

Tarptautinio insulto tyrimo (IST-1) duomenų pakartotinė analizė

Paulius Alaburda, statistikas.lt

2026 m. spalio 17 d.

Turinys

Santrauka.....	1
1. Duomenys ir metodai	2
1.1 Duomenų šaltinis	2
1.2 Baigtys	2
1.3 Statistinė analizė	2
2. Rezultatai	3
2.1 Imties charakteristikos	3
2.2 Aspirino poveikis	4
2.3 Poveikis pogrupiuose	6
2.4 Heparino poveikis	7
3. Išvados ir ribotumai	7
Šaltiniai	7

Santrauka

Klausimas. Ar aspirinas ar poodinis heparinas, paskirti per 48 valandas nuo išeminio insulto pradžios, sumažina mirčių ir priklausomybės nuo kitų žmonių riziką po 6 mėnesių?

Duomenys. 19 435 pacientai iš 36 šalių, atsitiktinai suskirstyti 2×3 faktoriniu dizainu (aspirinas taip / ne; heparinas vidutine, maža doze arba be jo).

Pagrindiniai rezultatai.

- Po 6 mėnesių mirė arba buvo priklausomi 62,2 % aspirino grupės ir 63,5 % kontrolinės grupės pacientų (1,3 procentinio punkto mažiau, $p = 0,075$). Įvertinus pradinę prognozę, skirtumas statistiškai reikšmingas (žr. 3 lentelę).
- Aspirinas maždaug 37 % sumažino pakartotinių išeminių insultų per 14 dienų dažnį (1,6 % ir 2,5 %), reikšmingai nedidindamas hemoraginių insultų.
- Heparinas sumažino pakartotinių išeminių insultų (1,8 % ir 2,3 %), bet panašiu mastu padidino hemoraginių insultų dažnį (1,2 % ir 0,4 %), todėl bendros naudos neturėjo.

Išvada. Aspirinas ūminiu išeminio insulto laikotarpiu duoda nedidelę, bet realią naudą; heparino nauda atsveriamą kraujavimo rizikos. Rezultatai sutampa su paskelbtais pirminio tyrimo duomenimis.

1. Duomenys ir metodai

1.1 Duomenų šaltinis

Analizuoti viešai prieinami Tarptautinio insulto tyrimo (*International Stroke Trial*, IST-1) duomenys (Sandercock ir kt. 2011a, 2011b). Tai atsitiktinių imčių, atvirasis tyrimas, kuriame 1991–1996 m. dalyvavo 19 435 pacientai, gydyti 466 ligoninėse 36 šalyse (International Stroke Trial Collaborative Group 1997). Naudota pataisyta duomenų rinkinio versija (2 versija), kurioje ištaisytos įvykių datų klaidos, atsiradusios anonimizuojant pirminį failą.

Pacientai per 48 valandas nuo insulto pradžios buvo atsitiktinai paskirti į 14 dienų gydymą aspirinu (300 mg per parą) arba be jo ir, nepriklausomai nuo to, į gydymą poodiniu heparinu vidutine (12 500 TV du kartus per parą) arba maža (5 000 TV du kartus per parą) doze, arba be heparino.

1.2 Baigtys

- **Mirtis per 14 dienų** nuo atsitiktinio suskirstymo.
- **Mirtis arba priklausomybė po 6 mėnesių** (pirminė baigtis): pacientas miręs arba kasdienėje veikloje priklausomas nuo kitų žmonių. 150 pacientams (0,8 %) šios baigties duomenų nėra; jie į šią analizę neįtraukti.
- **Pakartotinis išeminis ir hemoraginis insultas** per 14 dienų.
- **Išgyvenamumas** per 6 mėnesius (183 dienas).

1.3 Statistinė analizė

Visos analizės atliktos pagal ketinimo gydyti principą: pacientai analizuoti toje grupėje, į kurią buvo paskirti. Baigčių dažniai grupėse palyginti chi kvadrato testu; pateikiamas absoliutus rizikos skirtumas (ARS) su 95 % pasikliautinoju intervalu (PI). Pirminei baigčiai įvertinti taikyta logistinė regresija, įtraukiant abu gydymo veiksnius ir prognozinčius veiksnius: amžių, lytį, sąmonės būklę, sistolinį kraujospūdį, prieširdžių virpėjimą, insulto tipą ir delną iki atsitiktinio suskirstymo. Rezultatai pateikiami šansų santykiais (ŠS). Išgyvenamumas pavaizduotas Kaplan–Meier kreivėmis ir palygintas log-rank testu. Aspirino poveikio vienodumas pogrupiuose vertintas sąveikos nariu logistinės regresijos modelyje. Statistinio reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$. Analizė atlikta R 4.4.1 programa.

2. Rezultatai

2.1 Imties charakteristikos

Grupės pagal pradines charakteristikas buvo panašios (1 lentelė), kaip ir tikimasi atsitiktinių imčių tyrime. Pacientų amžiaus mediana – 73 metai, 46,5 % buvo moterys.

1 lentelė

Pacientų charakteristikos atsitiktinio suskirstymo metu

Rodiklis	Aspirinas N = 9 720 ¹	Be aspirino N = 9 715 ¹	Iš viso N = 19 435 ¹
Amžius, metai	73 (65–80)	73 (65–80)	73 (65–80)
Lytis			
Vyras	5 153 (53 %)	5 254 (54 %)	10 407 (54 %)
Moteris	4 567 (47 %)	4 461 (46 %)	9 028 (46 %)
Delsa iki suskirstymo, val.	19 (9–29)	19 (9–29)	19 (9–29)
Sąmonės būklė			
Visiškai budrus	7 463 (77 %)	7 458 (77 %)	14 921 (77 %)
Mieguistas	2 127 (22 %)	2 127 (22 %)	4 254 (22 %)
Be sąmonės	130 (1,3 %)	130 (1,3 %)	260 (1,3 %)
Sistolinis kraujospūdis, mmHg	160 (140–180)	160 (140–180)	160 (140–180)
Prieširdžių virpėjimas			
Taip	1 622 (18 %)	1 547 (17 %)	3 169 (17 %)
Ne	7 605 (82 %)	7 677 (83 %)	15 282 (83 %)
Nėra duomenų	493	491	984
Insulto tipas (OCSP)			
TACS	2 327 (24 %)	2 311 (24 %)	4 638 (24 %)
PACS	3 920 (40 %)	3 935 (41 %)	7 855 (40 %)
POCS	1 121 (12 %)	1 107 (11 %)	2 228 (11 %)
LACS	2 326 (24 %)	2 331 (24 %)	4 657 (24 %)
Kitas	26 (0,3 %)	31 (0,3 %)	57 (0,3 %)
Infarktas matomas KT			
Taip	3 176 (33 %)	3 239 (33 %)	6 415 (33 %)
Ne	6 544 (67 %)	6 476 (67 %)	13 020 (67 %)

¹Mediana (Q1–Q3); n (%)

Pastaba. Prieširdžių virpėjimas nebuvo registruojamas bandomajame tyrimo etape. OCSP – Oksfordšyro insultų klasifikacija: TACS – totalinis, PACS – dalinis priekinės kraujotakos infarktas, POCS – užpakalinės kraujotakos, LACS – lakūninis infarktas.

2.2 Aspirino poveikis

Aspirinas mirtingumą per 14 dienų sumažino nedaug ir statistiškai nereikšmingai, tačiau reikšmingai sumažino pakartotinių išeminių insultų dažnį (2 lentelė). Hemoraginių insultų dažnis grupėse beveik nesiskyrė.

2 lentelė

Baigtys pagal paskirtą gydymą aspirinu, n (%)

Baigtis	Aspirinas N = 9 720	Be aspirino N = 9 715	ARS, proc. p. (95 % PI)	p reikšmė
Mirtis per 14 dienų	872 (9,0 %)	909 (9,4 %)	−0,4 (−1,2; 0,4)	0,365
Mirtis arba priklausomybė po 6 mėn.	6 000 (62,2 %)	6 125 (63,5 %)	−1,3 (−2,6; 0,1)	0,075
Pakartotinis išeminis insultas per 14 dienų	153 (1,6 %)	242 (2,5 %)	−0,9 (−1,3; −0,5)	< 0,001
Hemoraginis insultas per 14 dienų	87 (0,9 %)	74 (0,8 %)	0,1 (−0,1; 0,4)	0,344

Pastaba. Procentai apskaičiuoti iš pacientų, kurių baigtis žinoma (6 mėn. baigties nėra 150 pacientams). ARS – absoliutus rizikos skirtumas (aspirinas minus be aspirino) procentiniais punktais; neigiama reikšmė reiškia mažesnę riziką aspirino grupėje. PI apskaičiuoti Wald metodu.

Įvertinus pradinę paciento prognozę, aspirino grupėje mirties ar priklausomybės po 6 mėnesių šansai buvo mažesni (ŠS 0,92, 95 % PI 0,87–0,99, $p = 0,019$; 3 lentelė). Stipriausi prognoziniai veiksniai buvo amžius, sąmonės būklė ir insulto tipas. Aspirino ir heparino poveikiai vienas nuo kito nepriklausė (sąveikos $p = 0,114$).

3 lentelė

Mirties arba priklausomybės po 6 mėnesių veiksniai (logistinė regresija)

Rodiklis	ŠS	95 % PI	p reikšmė
Aspirinas			
Be aspirino	—	—	
Aspirinas	0,92	0,87–0,99	0,019
Heparinas			
Ne	—	—	
Taip	1,00	0,93–1,06	0,916
Amžius, metai	1,05	1,05–1,05	< 0,001
Lytis			
Vyras	—	—	
Moteris	1,36	1,27–1,45	< 0,001
Sąmonės būklė			
Visiškai budrus	—	—	
Mieguistas	3,82	3,43–4,26	< 0,001
Be sąmonės	29,4	14,1–75,3	< 0,001
Sistolinis kraujospūdis, mmHg	1,00	1,00–1,00	0,036

3 lentelė

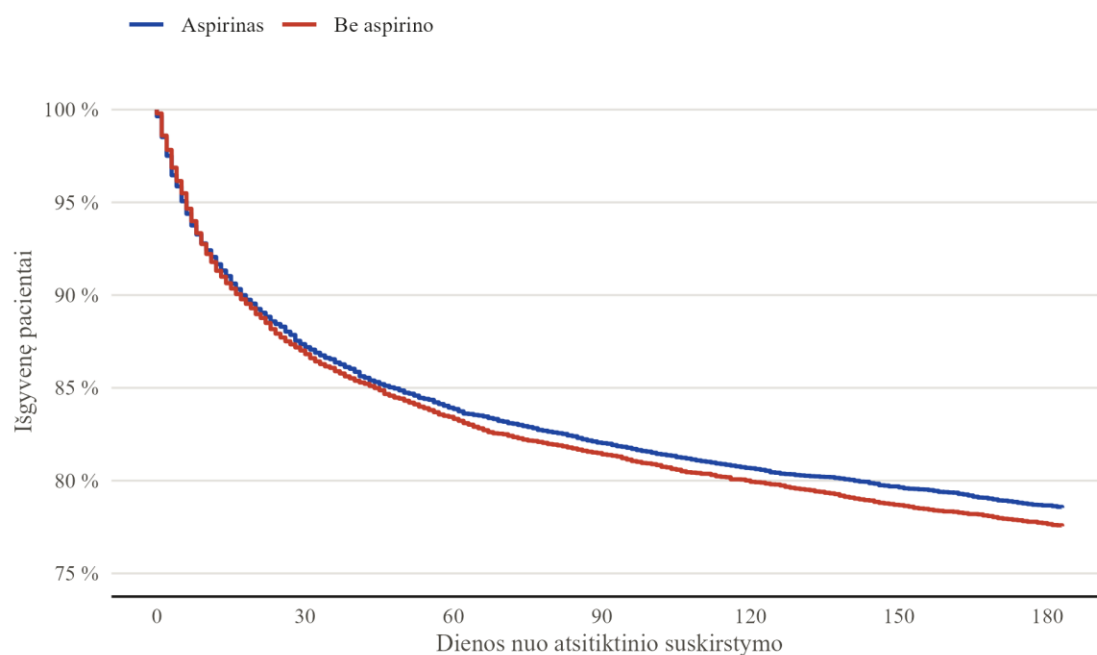
Mirties arba priklausomybės po 6 mėnesių veiksniai (logistinė regresija)

Rodiklis	ŠS	95 % PI	p reikšmė
Prieširdžių virpėjimas			
Taip	—	—	
Ne	0,73	0,66–0,81	< 0,001
Nėra duomenų	0,76	0,64–0,91	0,002
Insulto tipas (OCSP)			
TACS	—	—	
PACS	0,34	0,30–0,37	< 0,001
POCS	0,23	0,20–0,26	< 0,001
LACS	0,29	0,26–0,32	< 0,001
Kitas	0,17	0,09–0,31	< 0,001
Delsa iki suskirstymo, val.	1,00	1,00–1,00	0,898

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas, ŠS = šansų santykis

Pastaba. Modelis apima 19 285 pacientus. Palyginimo kategorijos: be aspirino, be heparino, vyras, visiškai budrus, prieširdžių virpėjimas – taip, TACS.

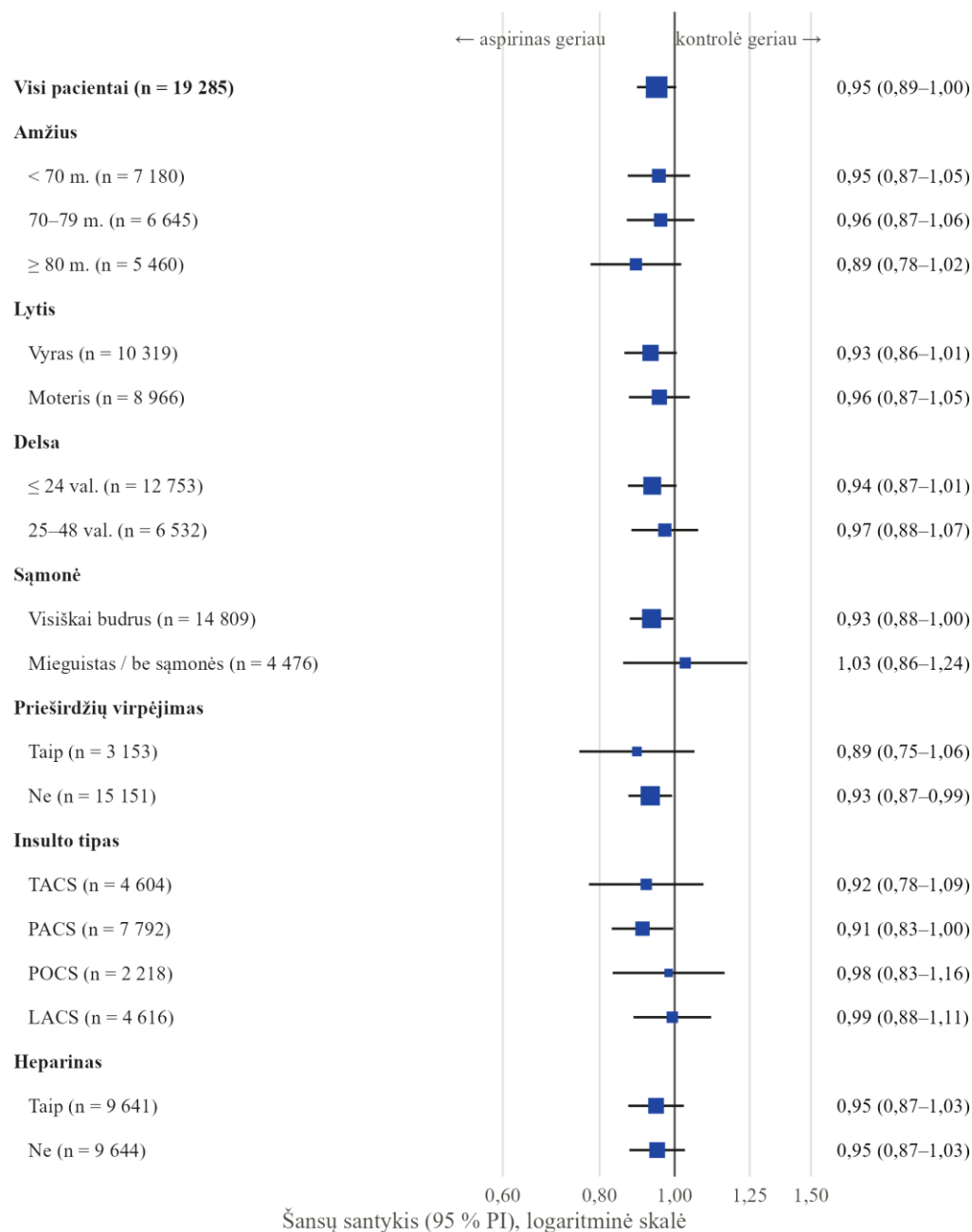
Per 6 mėnesius mirė 21,5 % aspirino ir 22,5 % kontrolinės grupės pacientų (Kaplan–Meier įvertis; log-rank $p = 0,115$). Per pirmąsias dvi savaites kreivės beveik sutampa, vėliau aspirino grupės kreivė išlieka šiek tiek aukščiau (1 pav.), tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas.



1 pav. Išgyvenamumas per 6 mėnesius pagal paskirtą gydymą aspirinu (Kaplan–Meier)

2.3 Poveikis pogrupiuose

Aspirino poveikis buvo panašus visuose iš anksto apibrėžtuose pogrupiuose: nė viena sąveika nebuvo statistiškai reikšminga (mažiausia sąveikos p reikšmė 0,317; 2 pav.). Tai reiškia, kad duomenys nerodo grupės, kuriai aspirinas būtų ypač naudingas ar žalingas.



2 pav. Aspirino poveikis mirties arba priklausomybės po 6 mėnesių šansams pogrupiuose (nekoreguoti šansų santykiai)

2.4 Heparino poveikis

Heparinas, nepriklausomai nuo dozės, mirtingumo ir priklausomybės po 6 mėnesių nesumažino (4 lentelė). Vidutinė dozė hemoraginių insultų dažnį padidino 4,1 karto, o pakartotinių išeminių insultų sumažėjimas šios rizikos neatsvėrė.

4 lentelė

Baigtys pagal paskirtą heparino dozę, n (%)

Baigtis	Be heparino N = 9 718	Maža dozė N = 4 861	Vidutinė dozė N = 4 856	p reikšmė
Mirtis per 14 dienų	905 (9,3 %)	424 (8,7 %)	452 (9,3 %)	0,468
Mirtis arba priklausomybė po 6 mėn.	6 062 (62,9 %)	3 041 (63,1 %)	3 022 (62,6 %)	0,885
Pakartotinis išeminis insultas per 14 dienų	223 (2,3 %)	71 (1,5 %)	101 (2,1 %)	0,003
Hemoraginis insultas per 14 dienų	41 (0,4 %)	35 (0,7 %)	85 (1,8 %)	< 0,001

Pastaba. Maža dozė – 5 000 TV, vidutinė – 12 500 TV poodiniu būdu du kartus per parą (bandomajame etape vidutinė dozė vadinta didele). p reikšmė – chi kvadrato testas tarp trijų grupių.

3. Išvados ir ribotumai

1. Aspirinas, paskirtas per 48 valandas nuo išeminio insulto, nedaug, bet reikšmingai sumažina mirties ar priklausomybės riziką po 6 mėnesių; maždaug 13 iš 1 000 gydytų pacientų išvengia šios baigties.
2. Didžiausia aspirino nauda – rečiau pasikartojantys išeminiai insultai pirmosiomis savaitėmis; kraujavimo rizika reikšmingai nepadidėja.
3. Poodinis heparinas bendros naudos neduoda: išeminių insultų sumažėjimą atsveria hemoraginių insultų padidėjimas.

Šios analizės rezultatai sutampa su paskelbtais pirminio tyrimo rezultatais (International Stroke Trial Collaborative Group 1997): mirtis per 14 dienų 9,0 % ir 9,4 %, mirtis arba priklausomybė po 6 mėnesių 62,2 % ir 63,5 %.

Ribotumai. Tyrimas buvo atvirasis (pacientai ir gydytojai žinojo paskirtą gydymą), tačiau pagrindinės baigtys (mirtis, priklausomybė) mažai priklauso nuo vertintojo. Kompiuterinė tomografija prieš suskirstymą atlikta ne visiems pacientams, todėl dalis hemoraginių insultų galėjo būti neatpažinti. Duomenys surinkti 1991–1996 m., kai insulto gydymas (pvz., trombolizė) buvo kitoks nei šiandien.

Šaltiniai

International Stroke Trial Collaborative Group. 1997. „The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with

acute ischaemic stroke“. *The Lancet* 349 (9065): 1569–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)04011-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)04011-7).

Sandercock, Peter A. G., Maciej Niewada, Anna Członkowska, ir International Stroke Trial Collaborative Group. 2011a. „The International Stroke Trial database“. *Trials* 12: 101. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-101>.

———. 2011b. „The International Stroke Trial database (version 2)“. University of Edinburgh, DataShare. <https://datashare.ed.ac.uk/handle/10283/124>.