

Fibrynogen osoczowy a dynamika ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu

Plasma fibrinogen and dynamism of acute phase of ischemic stroke

Anna Bajer-Czajkowska, Przemysław Nowacki, Danuta Nocoń, Jarosław Podbielski

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Streszczenie

Wstęp. Mimo licznych badań, dotychczas nie wyjaśniono, czy podwyższone stężenie fibrynogenu osoczowego jest jedną z przyczyn chorób naczyniowych mózgu, czy tylko wskaźnikiem zwiększonego ich ryzyka. Celem badania była próba odpowiedzi na pytanie, czy stężenie fibrynogenu osoczowego wpływa na dynamikę ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu, a zatem czy jego stężenie w tej fazie udaru może być czynnikiem rokowniczym jej przebiegu.

Material i metody. Badaniom prospektywnym poddano 248 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Stężenie fibrynogenu osoczowego oznaczano w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji metodą Claussa i zależnie od jego wartości, pacjentów podzielono na 3 grupy. Zwracano również uwagę, czy udar przebiegał jako dokonany (CS), postępujący (PS), odwracalny (RIND), czy też jako przejściowy atak niedokrwienny (TIA).

Wyniki. Stwierdzono, że największą grupę chorych z udarem niedokrwiennym stanowiły osoby, u których stężenie fibrynogenu osoczowego mieściło się w przedziale 300–400 mg/dl. Ponadto badania wykazały, że u chorych z wartością stężenia fibrynogenu przekraczającą 400 mg/dl odsetek udarów niedokrwiennych o typie CS był istotnie wyższy niż udarów typu RIND i TIA. Urazy o typie PS występowały także znamienne częściej, gdy stężenie fibrynogenu było równe 300–400 mg/dl.

Wnioski. Podwyższone stężenie fibrynogenu osoczowego predysponuje do niekorzystnej dynamiki przebiegu ostrej fazy udaru niedokrwiennego, zwłaszcza o typie PS. Należy go zatem traktować jako czynnik patogenetyczny powstawania ogniska zawałowego w mózgu, a nie jedynie jako wskaźnik zwiększonego ryzyka udaru. Osoby, u których stężenie fibrynogenu osoczowego mieści się w górnym przedziale wartości uznanych za prawidłowe (300–400 mg/dl) powinny być zakwalifikowane do grupy podwyższonego ryzyka udaru niedokrwiennego.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny, ostra faza, fibrynogen, dynamika, prognozowanie

Abstract

Background. Elevated plasma fibrinogen level is associated with coronary heart disease and stroke. In spite of a large number of studies it is still uncertain whether increased level of plasma fibrinogen is one of the causes of stroke or whether it is only a high-risk marker. We evaluated the association between plasma fibrinogen level and the dynamism of acute phase of ischemic stroke and therefore, if it might be a prognostic factor for fatal dynamism of acute phase of stroke.

Material and methods. The prospective studies were done on 248 patients with ischemic stroke. Plasma fibrinogen was measured by means of Clauss's method within first 48 hours of hospitalisation. Depending on fibrinogen levels, patients were divided in three groups, taking also into consideration, whether there was a complete (CS) or progressive (PS) stroke, reversible ischemic neurological deficit (RIND) or transient ischemic attack (TIA).

Results. Patients with plasma fibrinogen level between 300–400 mg/dL were the greatest group among all investigated individuals. Moreover, it turned out, that within the group of patients with fibrinogen level exceeding 400 mg/dL, CS percentage appeared to be significantly higher than RIND and TIA. Progressive strokes were also significantly more frequent in patients with fibrinogen level between 300–400 mg/dL.

Conclusions. The elevated plasma fibrinogen level facilitates the unfavourable clinical course of acute phase of ischemic stroke, especially of PS type, therefore it should be treated as a pathogenic factor, resulting in ischemic lesion in the brain, and not only as a high-risk marker of stroke. The individuals, in whom the plasma fibrinogen level appears within the upper range of values considered as a norm (300–400 mg/dL), should be classified into the group of higher risk of ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, acute phase, fibrinogen, dynamism, prognosis

Adres do korespondencji:

Lek. med. Anna Bajer-Czajkowska
Katedra i Klinika Neurologii PAM
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
tel.: +48 (0 91) 425 32 51, faks: +48 (0 91) 425 32 60
e-mail: nowacprz@sci.pam.szczecin.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 3 stycznia 2003 r.
Zaakceptowano do druku: 14 marca 2003 r.

Wstęp

Fibrynogen jest asymetryczną glikoproteiną wielkocząsteczkową (340,000 kD), odgrywającą istotną rolę w procesie hemostazy. Bierze udział w regulacji lepkości osocza i w ostrej fazie reakcji na zakażenie lub uraz. Jego podwyższone stężenie może być następstwem zarówno przyspieszonej produkcji, jak i zwolnionej degradacji. Zwiększoną produkcję obserwuje się jako skutek reakcji ostrej fazy, uszkodzenia śródbłonna lub częściej jako efekt aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy [1–3]. Znany jest związek między podwyższonym stężeniem fibrynogenu a wczesnymi objawami miażdżycy. Stężenie fibrynogenu wzrasta u osób otyłych, palących tytoń, nadużywających alkoholu, a jest niższe u osób uprawiających sport [2, 4, 5]. Stężenie fibrynogenu zmienia się też z wiekiem [1]. U osób starszych obserwowano podwyższone stężenie fibrynopeptydu A (produktu rozszczepienia fibrynogenu przez trombinę do fibryny), co świadczy o częstszej aktywacji protrombiny, a także szybszej produkcji fibrynogenu [1, 6]. Udowodniono również, że wysokie stężenie fibrynogenu jest zarówno czynnikiem ryzyka, jak i czynnikiem rokowniczym chorób sercowo-naczyniowych [4, 5, 7]. Podwyższone stężenie fibrynogenu wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością u osób po zawale serca oraz u pacjentów z chromaniem przestankowym [5, 8]. Jest ono podwyższone także w przypadku udaru mózgu [3, 6, 9–11]. Podwyższenie stężenia fibrynogenu utrzymuje się po udarze przez kilkanaście miesięcy [12]. Niektórzy autorzy twierdzą, że jest ono wskaźnikiem przetrwałej reakcji zapalnej [13]. Mimo licznych badań, nadal nie wyjaśniono, czy podwyższone stężenie fibrynogenu jest jedną z przyczyn chorób naczyniowych mózgu, czy tylko wskaźnikiem zwiększonego ryzyka tych chorób [7, 14]. Nie wiadomo też, czy obniżenie stężenia fibrynogenu osocznego zmniejsza to ryzyko [15]. Dotychczas przeprowadzono kilka prospektywnych badań nad związkiem podwyższonego stężenia fibrynogenu z udarem niedokrwiennym mózgu. Jednak w badaniach tych traktowano udar ogólnie, nie różnicując go pod względem patologii, typu i ciężkości [10, 16, 17]. Nie badano także wpływu stężenia fibrynogenu osocznego na dynamikę ostrej fazy udaru niedokrwiennego.

Celem niniejszej pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy stężenie fibrynogenu osocznego wpływa na dynamikę ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu, a zatem czy jego stężenie w tej fazie udaru może być czynnikiem rokowniczym jej przebiegu.

Material i metody

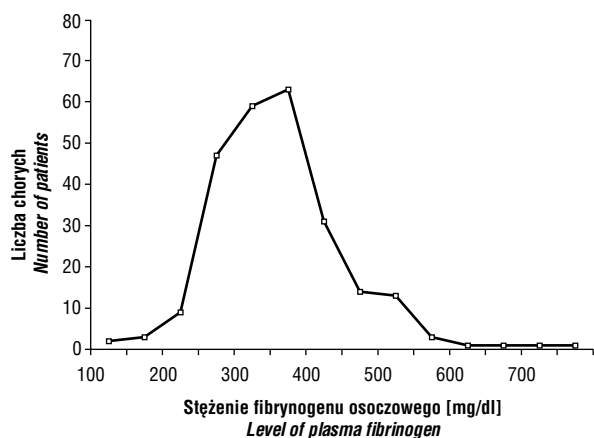
Badaniom prospektywnym poddano 248 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, hospitalizowanych w Klinice Neurologii PAM w Szczecinie, w wieku 34–96 lat (średnio 65 lat), w tym 93 kobiety i 155 mężczyzn. Metodą Claussa (Hemolab-Option) oznaczano stężenie fibrynogenu osocznego w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji, uznając za normę zakres 200–400 mg/dl. W zależności od wartości stężenia fibrynogenu osocznego pacjentów podzielono na 3 grupy: grupa I — 61 osób: 134–300 mg/dl (śr. 261,7 mg/dl); grupa II — 122 osoby: 301–400 mg/dl (śr. 349 mg/dl); grupa III — 65 osób: powyżej 400 mg/dl (śr. 479 mg/dl). Stan neurologiczny w kolejnych badaniach określano na podstawie skali uszkodzeń Narodowych Instytutów Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*). U 82 chorych rozpoznano udar dokonany (CS, *complete stroke*) — stan neurologiczny nie uległ poprawie lub objawy ustąpiły w nieznacznym stopniu; u 112 — udar odwracalny (RIND, *reversible ischemic neurological deficit*) — objawy ustąpiły między 2 a 7 dniem; u 18 — udar postępujący (PS, *progressive stroke*) — objawy neurologiczne narastały w ciągu kilku godzin lub dni, a następnie przebiegały jako CS lub RIND; u 36 pacjentów wystąpił przejściowy atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*) [18]. Pozostałe, najistotniejsze czynniki ryzyka chorób naczyniowych mózgu (nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzyca, zaburzenia rytmu serca) występowały z podobną częstością w badanych grupach.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu χ^2 i testu sumy rang Kruskala-Willisa, przyjmując za stężenie istotności $\alpha = 0,05$ i $p < 0,05$.

Wyniki

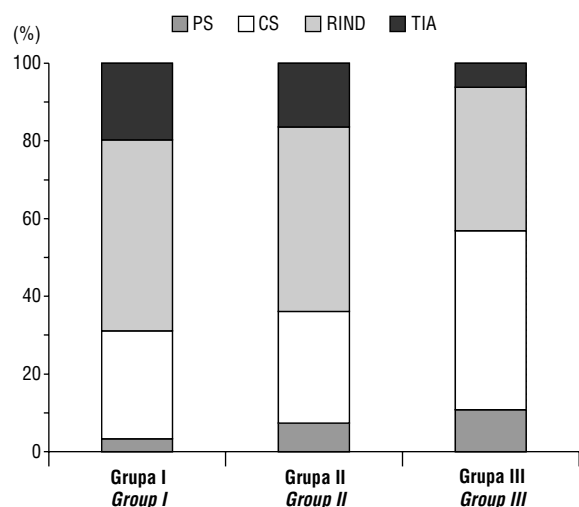
Jedynie u 26,8% chorych stężenie fibrynogenu osocznego przekraczało 400 mg/dl, przy czym wartość 550 mg/dl odnotowano u 7 osób (ryc. 1). Najliczniejsza (48,8%) była grupa pacjentów, u których stężenie fibrynogenu zawierało się w przedziale 300–400 mg/dl ($p < 0,01$).

Odsetek udarów o określonej dynamice przebiegu, uwzględniając stężenia fibrynogenu osocznego, przedstawiono na rycinie 2. Odsetek chorych, u których przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu miał postać CS był znamienne wyższy w grupie III w porównaniu z grupą I i II ($p < 0,05$). Różnica między odsetkiem udarów typu CS między grupą I i II nie była istotna statystycznie. Odsetek udarów typu PS był najwyższy w grupie III, a naj-



Rycina 1. Rozkład liczby chorych w zależności od stężenia fibrynogenu osoczowego

Figure 1. Distribution of patients number according to fibrinogen level



Rycina 2. Odsetkowy udział poszczególnych typów dynamiki ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu w zależności od stężenia fibrynogenu osoczowego

Figure 2. Percentage of different types of stroke in groups with different fibrinogen levels

PS (*progressive stroke*) — udar postępujący; CS (*complete stroke*) — udar dokonany; RIND (*reversible ischemic neurological deficit*) — udar odwracalny; TIA (*transient ischemic attack*) — przejściowy atak niedokrwienny

niższy w grupie I, różnice między poszczególnymi grupami były także istotne statystycznie ($p < 0,01$). Przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu jako RIND najczęściej obserwowano w grupie I, a najrzadziej w grupie III, między grupami I i III oraz II i III stwierdzono różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$), natomiast nie zanotowano takiej różnicy pomiędzy grupą I a grupą II. Udar w postaci TIA wystąpił najczęściej w grupie I, a najrzadziej w grupie III — tu także zarejestrowano statystycznie istotne różnice między grupami I i III oraz II i III ($p < 0,01$). Nie obserwowano takich różnic między grupą I a grupą II.

Związek stężenia fibrynogenu osoczowego z typem dynamicznym udaru mózgu potwierdzono także w zestawieniu zawartym w tabeli I. Wartości stężenia fibrynogenu różnią się znamienne między CS, PS, RIND i TIA na poziomie $p = 0,0306$.

Dyskusja

Pomimo prowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu licznych badań nad czynnikami ryzyka, przebiegiem i możliwościami leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu, nadal ryzyko zgonu, trwałego inwalidztwa lub nawrotu choroby w ciągu roku od pierwszego epizodu jest bardzo duże [17]. Nie tylko wykrycie nowych czynników ryzyka, ale także poznanie patomechanizmów, przez które już uznane czynniki wpływają na przebieg udaru mózgu, mogłoby istotnie poprawić rokowanie u osób z niedokrwiennym udarem mózgu.

Za jeden z takich czynników ryzyka chorób naczyniowych uważa się hiperfibrynogemnię [11, 12, 14, 19]. Badania dowiodły, że w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu stężenie fibrynogenu, podobnie jak innych wskaźników ostrej fazy, może być podwyższone [13, 17]. Wciąż nie odpowiedziano na pytanie, czy wzrost stężenia fibrynogenu prowadzi do udaru, czy też jest reakcją na udar [19, 20]. Nie rozpatrywano także wpływu stężenia fibrynogenu osoczowego na dynamikę przebiegu ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu.

Tabela I. Stężenie fibrynogenu osoczowego a dynamika ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu

Table I. Fibrinogen level and dynamism of acute phase of ischemic stroke

	CS* (n = 82)	PS* (n = 18)	RIND* (n = 112)	TIA* (n = 36)
Stężenie fibrynogenu osoczowego [mg/dl]	134–838	188–548	214–530	218–582
Level of plasma fibrinogen	x = 421,37 SD ± 85,4	x = 378,06 SD ± 116,4	x = 347,64 SD ± 68,4	x = 332,17 SD ± 66,7

*Różnica istotna statystycznie między grupami — $p = 0,0306$; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; PS (*progressive stroke*) — udar postępujący; CS (*complete stroke*) — udar dokonany; RIND (*reversible ischemic neurological deficit*) — udar odwracalny; TIA (*transient ischemic attack*) — przejściowy atak niedokrwienny

Na podstawie przedstawionych w niniejszej pracy wyników stwierdzono, że wartości stężenia fibrynogenu osoczonego, przy których ostry przebieg udaru niedokrwiennego mózgu okazał się niekorzystny, wskazywały wprawdzie na hiperfibrinogemnię, ale zwykle nie była ona duża. Ponadto u większości chorych objętych analizą, stężenie fibrynogenu wyniosło 300–400 mg/dl, a więc mieściło się w górnym zakresie wartości uznanych za prawidłowe. Trudno jest jednoznacznie wyjaśnić to zjawisko. Być może przedział wartości stężenia fibrynogenu osoczonego uznawanych za prawidłowe jest zbyt szeroki, zwłaszcza u osób z zagrożeniem udaru mózgu, które zwykle są obciążone innymi czynnikami ryzyka. Na taką koncepcję może wskazywać fakt, że podobnie do fibrynogenu zachowują się inne prozakrzepowe składniki układu krzepnięcia. Ze wzrostem stężenia fibrynogenu wzrasta stężenie czynników VII i VIII, dochodzi do niedoboru antytrombiny i aktywnego białka C, zostają uwolnione substancje aktywujące płytki i inicjujące trombinogenezę. Wykazano również zahamowanie aktywności fibrynolitycznej, związane ze wzrostem PAI-1, zarówno przed udarem, jak i podczas jego trwania [21]. Dlatego też wzrost stężenia fibrynogenu pośrednio świadczy o całej, towarzyszącej grupie zaburzeń hemostazy, która dodatkowo sprzyja ryzyku udaru niedokrwiennego. Ponadto należy pamiętać o innych patomechanizmach współwystępujących ze wzrostem stężenia fibrynogenu, między innymi przyspieszeniu aterosklerozy i rozwoju miażdżycy, wzroście lepkości krwi, zmniejszeniu przepływu w naczyniach mózgowych (agregacja erytrocytów i leukocytów) [6]. Można zatem sądzić, że podwyższone stężenie fibrynogenu osoczonego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego jest nie tylko skutkiem powstawania ogniska zawałowego i wskaźnikiem ostrej fazy, ale także jednym z czynników patogenetycznych udaru niedokrwiennego mózgu — na co wskazuje również niniejsze badanie. Stężenie fibrynogenu zwykle oznaczano w pierwszych godzinach udaru, co sugeruje, że jego wzrost sprzyja udarowi, a nie jest wyłącznie jego następstwem (jako wskaźnik ostrej fazy). Niestety nie była możliwa ocena stężenia fibrynogenu osoczonego u tych chorych przed wystąpieniem udaru. Porównanie wartości przed ostrym epizodem niedokrwiennym i po jego wystąpieniu wyjaśniłoby dokładniej rolę fibrynogenu w ostrej fazie udaru. Ponadto, u badanych przez autorów pacjentów z CS i PS wartości fibrynogenu były znamienne wyższe niż u osób z RIND i TIA.

Powstaje też kolejne pytanie: czy na podstawie wartości stężenia fibrynogenu osoczonego,

oznaczonego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu, można przewidzieć dalszy przebieg choroby. Wyniki przeprowadzonego badania pozwalają na wstępne uznanie stężenia fibrynogenu osoczonego w tej fazie choroby za niekorzystny czynnik rokowniczy, zwłaszcza, gdy przekracza on wartości prawidłowe. U chorych z wartością stężenia fibrynogenu przekraczającą 400 mg/dl odsetek udarów niedokrwiennych o typie CS był znamienne wyższy niż udarów typu RIND i TIA, a udary o typie PS występowały także znamienne częściej, gdy stężenie fibrynogenu było równe 300–400 mg/dl. W celu jednoznacznego udzielenia odpowiedzi na pytanie o udział fibrynogenu w dynamice ostrej fazy udaru, należy przeprowadzić randomizowane badanie kliniczne z farmakologiczną redukcją stężenia fibrynogenu osoczonego. Niestety obecnie nie ma leku, który w sposób swoisty i istotny obniżałby to stężenie.

Wnioski

1. Podwyższone stężenie fibrynogenu osoczonego predysponuje do niekorzystnej dynamiki przebiegu ostrej fazy udaru niedokrwiennego, zwłaszcza o typie PS.
2. Niekorzystny wpływ wysokiego stężenia fibrynogenu osoczonego na przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennego wskazuje, że należy go traktować jako jeden z czynników patogenetycznych powstawania ogniska zawałowego w mózgu, a nie jedynie jako wskaźnik zwiększonego ryzyka udaru mózgu.
3. Osoby, u których stężenie fibrynogenu osoczonego mieści się w górnym przedziale wartości uznanych za prawidłowe (300–400 mg/dl) powinny być zakwalifikowane do grupy podwyższonego ryzyka udaru niedokrwiennego.

Piśmiennictwo

1. Ajmani R., Rifkind J.: Hemorheological changes during human aging. *Gerontology* 1998, 44, 111–120.
2. De Bacquer D., De Backer G., Braeckman L., Baele G.: Intra-individual variability of fibrinogen levels. *J. Clin. Epidemiol.* 1997, 50, 393–399.
3. Kataoka S., Hirose G., Hori A., Shirakawa T., Saigan T.: Activation of thrombosis and fibrinolysis following brain infarction. *J. Neurol. Sci.* 2000, 1, 82–88.
4. Behar S.: Lowering fibrinogen levels: clinical update. BIP Study Group. Bezafibrate Infarction Prevention. *Blood Coagul. Fibrinol.* 1999, 10, 41–43.
5. Lee A., Lowe G., Woodward M., Tunstall-Pedoe H.: Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br. Heart J.* 1993, 69, 338–342.
6. Qizilbash N.: Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur. Heart J.* 1995, 16, 42–45.
7. Tanne D., Benderly M., Goldbourt U., Boyko V., Brunner D., Graff E. i wsp.: A prospective study of plasma fibrinogen levels and the risk of stroke among participants in the bezafibrate

- infarction prevention study. *Am. J. Med.* 2001, 15, 457–463.
8. Van der Bom J., Bots M., Haverkate F., Meijer P., Hofman A., Kluit C. i wsp.: Activation products of the haemostatic system in coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease. *Thromb. Haemost.* 2001, 85, 234–239.
 9. Kowal P.: Hemorheology in cerebral ischemia. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1996, 30, 7–11.
 10. Lip G., Blann A., Farooqi I., Zarifis J., Sagar G., Beevers D.: Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul. Fibrinol.* 2002, 13, 339–347.
 11. Tegos T., Kalodiki E., Daskalopoulou S., Nicolaides A.: Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors. Part I of III. *Angiology* 2000, 51, 793–808.
 12. Beamer N., Coull B., Sexton G., de Garmo P., Knox R., Seaman G.: Fibrinogen and the albumin-globulin ratio i recurrent stroke. *Stroke* 1993, 24, 1133–1139.
 13. Beamer N., Coull B., Clark W., Briley D., Wynn M., Sexton G.: Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology* 1998, 50, 1722–1728.
 14. Moons K., Bots M., Salonen J., Elwood P., Freire de Concalves A., Nikitin Y. i wsp.: Prediction of stroke in the general population in Europe (Eurostroke): Is there a role for fibrinogen and electrocardiography? *J. Epidemiol. Comm. Health* 2002, 56, 30–36.
 15. Szczudlik A., Słowik A., Turaj W., Zwolińska G., Wyrwicz-Petkow U., Kasprzyk K. i wsp.: Early predictors of 30-day mortality in supratentorial ischemic stroke patients — first episode. *Med. Sci. Monit.* 2000, 6, 75–80.
 16. Bots M., Elwood p., Salonen J., Freire de Concalves A., Sivenius J., Di Carlo A. i wsp.: Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. Eurostroke: a collaborative study among research centres in Europe. *J. Epidemiol. Comm. Health* 2002, 56, 14–8.
 17. Di Napoli M., Papa F., Bocola V.: Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001, 32, 133–138.
 18. Goldstein M., Bolis C.: Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification. World Health Organization, Genewa 1978.
 19. Tsuda Y., Satoh K., Kitadai M., Takahashi T.: Hemorheologic profiles of plasma fibrinogen and blood viscosity from silent to acute and chronic cerebral infarctions. *J. Neurol. Sci.* 1997, 20, 49–54.
 20. Folsom A., Rosamond W., Shahar E., Cooper L., Aleksic N., Nieto F. i wsp.: Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1999, 17, 736–742.
 21. Johansson L., Jansson J., Boman K., Nilsson T., Stegmayr B., Hallmans G.: Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke* 2000, 31, 26–32.