

Dożylne leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu

LAWRENCE R. WECHSLER, MD

Niniejszy artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku, obejmującego również zalecenia terapeutyczne. Następnie omówiono problem kliniczny oraz mechanizmy korzyści z proponowanego leczenia. Dokonano przeglądu głównych badań klinicznych, klinicznego zastosowania tego leczenia oraz potencjalnych działań niepożądanych. Przedstawiono formalne zalecenia dotyczące omawianego problemu, jeżeli takie istnieją. Na koniec artykułu autorzy zaprezentowali własne zalecenia kliniczne.

Department of Neurology,
University of Pittsburgh
Medical School, Pittsburgh,
Ohio, Stany Zjednoczone.

Prośby o przedruki proszę
kierować na adres:
dr Wechsler,
Department of Neurology,
811 Lillian Kaufmann Bldg.,
3471 Fifth Ave., Pittsburgh,
PA 15213, USA

e-mail: wechslerlr@upmc.edu

N Engl J Med 2011; 364:
2138-2146

Kardiologia po Dyplomie
2011; 10 (11): 12-25

Mężczyzna, lat 81, został przyjęty na oddział pomocy doraźnej o godzinie 9.15 rano z powodu zaburzeń mowy oraz osłabienia prawej połowy ciała. Rano obudził się bez objawów. Podczas śniadania o 8 rano chory osunął się z krzesła na ziemię. Nie mógł mówić ani ruszać prawą ręką i nogą. Żona wezwała karetkę i pacjent został przewieziony do oddziału pomocy doraźnej. Próbował mówić, ale wydawał z siebie tylko niezrozumiałe dźwięki. Mógł poruszyć prawą ręką i nogą, ale nie był w stanie podnieść tych kończyn z łóżka. W tomografii komputerowej (TK) mózgu nie stwierdzono krwawienia ani wczesnych objawów udaru. Ciśnienie tętnicze wynosiło 160/90 mm Hg. Liczba płytek, stężenie glukozy oraz czas protrombinowy były prawidłowe. Kiedy pacjent powrócił z badania obrazowego o godzinie 10 rano, poproszono o konsultację neurologa, który potwierdził wstępne rozpoznanie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu i zalecił natychmiastowe rozpoczęcie dożylnego leczenia trombolitycznego.

Problem kliniczny

Udar mózgu jest główną przyczyną inwalidztwa wśród dorosłych w Stanach Zjednoczonych. Mimo postępu w zakresie prewencji i wczesnego leczenia udaru każdego roku w Stanach Zjednoczonych dochodzi do prawie 800 000 zawałów mózgu [1], a 87% wszystkich udarów na całym świecie ma podłoże niedokrwienne (wynika z zakrzepicy *in situ*, zatorowości lub układowej hipoperfuzji) [1]. Ryzyko udaru jest większe wśród mężczyzn niż kobiet, wśród osób rasy czarnej niż białej oraz w starszych niż młodszych grupach wiekowych.

W 2007 roku udar mózgu był przyczyną co osiemnastego zgonu w Stanach Zjednoczonych [1]. Jak wynika z jednego z doniesień, 30-dniowa śmiertelność w udarze niedokrwiennym wśród osób w wieku 45-64 lata wynosiła 8-12% [2]. W badaniu z Framingham wśród osób w wieku co najmniej 65 lat, które przeżyły udar niedokrwienny i zostały poddane ocenie po 6 miesiącach od incydentu, u 50% osób występował niedowład połowiczny, 30% nie było w stanie chodzić bez pomocy, 19% miało afazję, a 26% przebywało w ośrodku przewlekłej opieki [3]. Oszacowane bezpośrednie koszty medyczne związane z udarem mózgu w Stanach Zjednoczonych w 2007 roku wyniosły 25 miliardów dolarów [1].

Patofizjologia i wyniki leczenia

Udar niedokrwienny mózgu spowodowany jest zamknięciem naczynia, które zmniejsza dopływ krwi do obszaru mózgu zaopatrywanego przez zamkniętą tętnicę. W przypadku zakrzepu lub zatoru zamknięcie tętnicy jest spowodowane przez skrzeplinę. Jeżeli zmniejszenie przepływu krwi jest wystarczająco duże, na poziomie komórkowym następuje seria

zdarzeń prowadzących do zawału mózgu. Uważa się, że do szkodliwych następstw niedokrwienia przyczyniają się: uwolnienie aminokwasowych neuroprzekazników o działaniu pobudzającym, napływ jonów wapnia, wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, depolaryzacja błon komórkowych, a w końcu utrata integralności błon [4].

Zgodnie z nowszą koncepcją uszkodzenia niedokrwiennego przyjmuje się, że neurony, astrocycy i naczynia, które wchodzi we wzajemne interakcje, tworzą tak zwaną jednostkę nerwowo-naczyniową [5]. Ważną rolę w niedokrwinnym uszkodzeniu mózgu odgrywają prawdopodobnie zaburzenia złożonych szlaków sygnałowych i interakcji między poszczególnymi składnikami jednostki nerwowo-naczyniowej. W trakcie niedokrwienia dochodzi do zwiększenia aktywności metaloproteiny macierzy typu 9, która może przyczyniać się do przełamania bariery krew-mózg i ukrwotoczenia udaru [6]. Stres oksydacyjny i zapalenie również są inicjowane przez niedokrwienie i przyczyniają się do uszkodzenia komórek i zawału [5].

W eksperymentalnych modelach udaru mózgu próg nieodwracalnego uszkodzenia zależy zarówno od czasu trwania niedokrwienia, jak i jego ciężkości [7]. Badania, w których oceniano perfuzję za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) i TK u pacjentów z ostrym udarem mózgu, wskazują na to, że niedokrwione obszary mogą w niektórych przypadkach pozostawać żywe nawet przez 24 godziny, co stwarza potencjał przywrócenia prawidłowej czynności po reperfuzji (ryc. 1) [8]. Korzyści z wydłużania okna terapeutycznego u pacjentów wybranych na podstawie wyników obrazowania perfuzji nie zostały jednak potwierdzone w badaniach klinicznych.

Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) jest proteazą serynową, której działanie polega na stymulowaniu przekształcania nieaktywnego plazminogenu w aktywną plazminę. Plazmina działa na skrzep fibrynowy, powodując jego lizę i rozpuszczenie. Aktywność t-PA jest znacznie zwiększona w obecności fibryny, co nasila fibrynolizę w miejscu zakrzepicy [9]. *In vivo* t-PA jest uwalniany przez komórki śródbłonna, natomiast egzogeny t-PA jest wytwarzany z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA i dlatego nazywa się go rekombinowanym t-PA (rt-PA). W przeciwieństwie do aktywatorów plazminogenu pierwszej generacji, takich jak streptokinaza i urokinaza, rt-PA działa wybiórczo na fibrynę i preferencyjnie aktywuje plazminogen związany z fibryną. Mimo że rt-PA jest hamowany przez znajdujący się w osoczu inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), po systemowym podaniu leku zdolność PAI-1 do wiązania rt-PA zostaje szybko przekroczona, co zwiększa ryzyko krwawień [10]. Czas półtrwania rt-PA w krwioobiegach wynosi ok. 4 minuty, ale jego fizjologiczne działanie może trwać dłużej w następstwie wiązania z fibryną.

Dowody z badań klinicznych

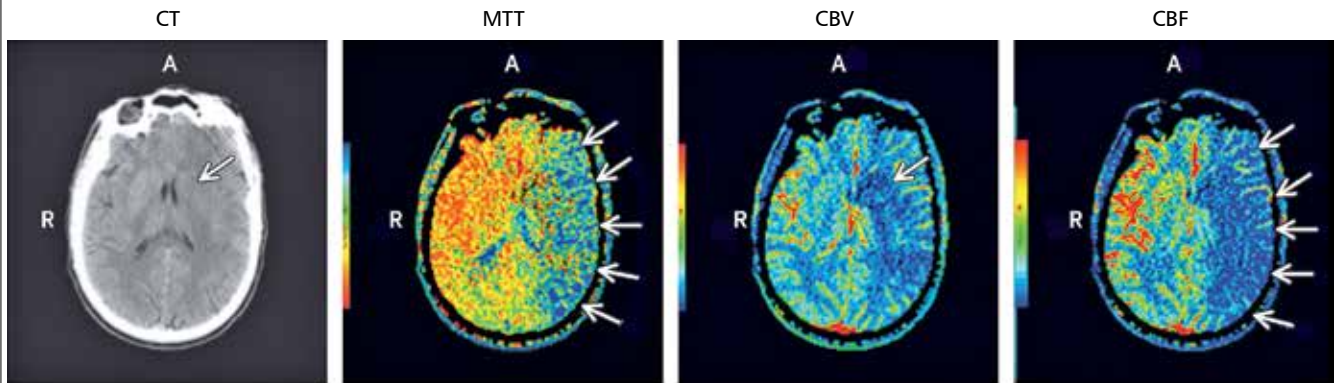
W 1996 roku, po ukończeniu badania National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Trial (NINDS), amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zaaprobowowała dożylnie podawanie rt-PA w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu [11]. W pierwszej części tego badania 291 pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym przypisano losowo do dożylnego podania rt-PA lub placebo w ciągu 3 godzin od początku objawów. Głównym ocenianym parametrem była częstość całkowitego ustąpienia objawów neurologicznych lub poprawy neurologicznej po 24 godzinach, zdefiniowanej jako poprawa o co najmniej 4 punkty w porównaniu ze stanem początkowym w skali National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, 42-punktowa skala służąca do ilościowej oceny deficytów neurologicznych w 11 kategoriach, w której większa liczba punktów wskazuje na większy deficyt). W tej części próby klinicznej nie stwierdzono istotnej różnicy częstości występowania głównego punktu końcowego między pacjentami otrzymującymi rt-PA lub placebo (odpowiednio 51 i 46%, ryzyko względne w grupie rt-PA 1,1, 95% przedział ufności [PU] 0,8-1,6, $p=0,56$).

W drugiej części badania włączono dodatkowo 333 pacjentów, których przypisywano losowo do tych samych grup. Głównym punktem końcowym było całkowite lub prawie całkowite ustąpienie objawów neurologicznych po 90 dniach, oceniane na podstawie łącznej oceny w czterech różnych skalach neurologicznych. W tej części próby klinicznej częstość występowania korzystnych wyników leczenia była istotnie większa w grupie dożylnego rt-PA niż w grupie placebo (iloraz szans 1,7, 95% PU 1,2-2,6, $p=0,008$). Ta korzyść utrzymywała się po 6 miesiącach i po roku [12].

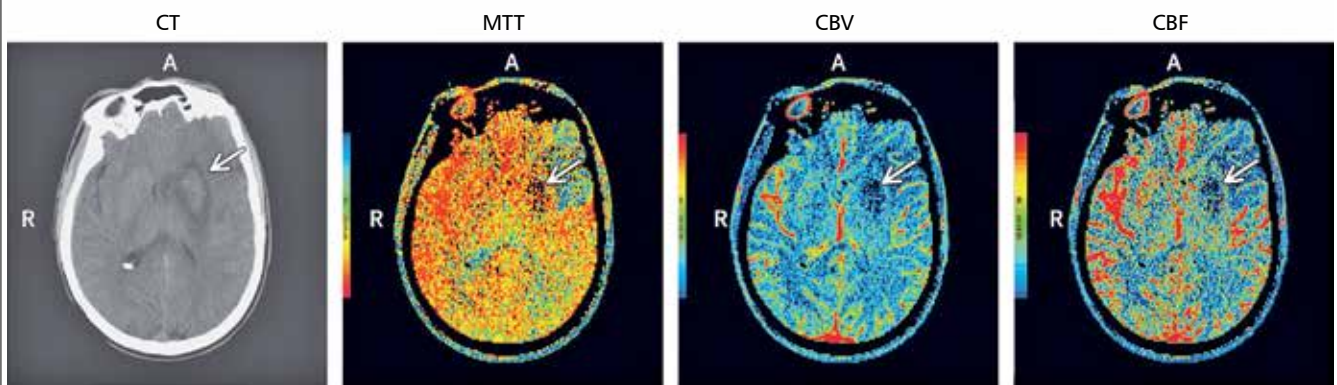
W trzech innych randomizowanych próbach klinicznych nie wykazano korzyści z dożylnego podawania rt-PA w porównaniu z placebo. Były to badania European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [13], ECASS II [14] oraz Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) [15]. Te próby kliniczne różniły się od badania NINDS pod kilkoma ważnymi względami. Przede wszystkim pacjentów włączano do nich w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów i tylko 14% pacjentów było leczonych w ciągu 3 godzin od początku incydentu [16], natomiast w badaniu NINDS niemal wszyscy pacjenci byli leczeni w ciągu 3 godzin, a 48% z nich w ciągu 90 minut od początku objawów.

W późniejszym badaniu ECASS III 821 pacjentów kierowanych do szpitala 3 do 4,5 godziny od początku objawów przypisywano losowo do dożylnego podania rt-PA lub placebo [17]. Głównym ocenianym parametrem było występowanie inwalidztwa po 90 dniach, a wynik leczenia klasyfikowano w zależności od punktacji

A Perfuzja w TK przed dożylnym podaniem rt-PA



B Perfuzja w TK po dożylnym podaniu rt-PA



RYCINA. Obrazowanie perfuzji za pomocą tomografii komputerowej (TK) u pacjenta z udarem przed leczeniem oraz po leczeniu trombolitycznym z użyciem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA).

Przedstawiono standardowe obrazy TK uzyskane bez użycia środka kontrastowego (dwa obrazy po lewej stronie) oraz obrazy perfuzji w TK uzyskane podczas pierwszego przejścia dożylnego bolusa jodowego środka kontrastowego (sześć obrazów po prawej stronie). Obrazy uzyskano przed leczeniem trombolitycznym [A] oraz po podaniu leku trombolitycznego [B] z użyciem rt-PA. Za pomocą odpowiednich algorytmów matematycznych na podstawie danych na temat perfuzji tworzone są mapy średniego czasu przejścia (mean transit time, MTT), czyli różnicy czasowej między napływem tętniczym i odpływem żylnym, objętości krwi w mózgu (cerebral blood volume, CBV) oraz przepływu krwi w mózgu (cerebral blood flow, CBF). Obraz TK bez użycia środka kontrastowego przed leczeniem trombolitycznym ukazuje obszar hipodensyjny w okolicy lewego jądra ogoniastego (strzałka), z zatarciem granicy między istotą szarą a istotą białą. Obraz uzyskany po podaniu leku trombolitycznego ukazuje centralny obszar hiperdensyjny w okolicy lewego jądra ogoniastego, odpowiadający krwawieniu w obrębie strefy zawału, który jest otoczony obszarem hipodensyjnym (strzałka) odpowiadającym zawałowi. Mapy perfuzji w TK uzyskane przed leczeniem trombolitycznym [A], ukazują wydłużenie MTT (strzałki), zmniejszenie CBV (strzałka) oraz zmniejszenie CBF (strzałki) w lewej półkuli mózgu. Widoczna jest pewna niewspółmierność między mapą CBV (która ukazuje nieodwracalne uszkodzenie, głównie w okolicy lewego jądra ogoniastego) a mapą CBF (która ukazuje rozległy nieprawidłowy obszar w obrębie całej lewej półkuli mózgu, wskazujący zagrożoną tkankę mózgu). Mapy perfuzji w TK uzyskane po podaniu leku trombolitycznego [B] ukazują pewną poprawę MTT, CBV i CBF w większości obszarów, chociaż ognisko hipoperfuzji w okolicy lewego jądra ogoniastego utrzymuje się (strzałka), co odpowiada obszarowi zawału widocznemu na obrazie TK uzyskanym bez użycia środka kontrastowego. Spektrum kolorów na tych obrazach ukazuje zakres wartości każdego z przedstawianych parametrów. Na mapie MTT obszary charakteryzujące się najkrótszym czasem przejścia oznaczono kolorem czerwonym, a obszary charakteryzujące się najdłuższym czasem przejścia oznaczono kolorem niebieskim. Na mapach CBV i CBF obszary charakteryzujące się największą objętością lub przepływem krwi oznaczono kolorem czerwonym, a obszary charakteryzujące się najmniejszą objętością lub przepływem krwi oznaczono kolorem niebieskim. Mimo że do tych danych można przypisać parametry ilościowe, obrazy perfuzji w TK interpretuje się zwykle jakościowo, porównując ze sobą obszary prawidłowej i nieprawidłowej perfuzji. Obszary bez wykrywalnej perfuzji mają kolor czarny. A oznacza przód, a R stronę prawą.

w zmodyfikowanej skali Rankina (0-6 punktów, przy czym 0 punktów oznacza brak objawów, a 6 punktów oznacza zgon) jako korzystny (0-1 punkt) lub niekorzystny (2-6 punktów). Z badania ECASS III wyłączano pacjentów w wieku >80 lat, z ciężkim udarem (zdefiniowanym jako wynik >25 punktów w skali NIHSS lub obszar hipodensyjny w TK obejmujący więcej niż jedną trzecią obszaru zaopatrywanego przez tętnicę środkową mózgu), otrzymujących wcześniej leczenie przeciwzakrzepowe niezależnie od wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) czasu protrombinowego lub z dodatnim wywiadem w kierunku udaru mózgu i towarzyszącej cukrzycy. Po 90 dniach korzystny wynik leczenia stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie rt-PA niż w grupie placebo (52,4 vs 45,2%, iloraz szans 1,34, 95% PU 1,02-1,76, $p=0,04$).

Praktyka kliniczna

Dożylne podanie rt-PA w ciągu 3 godzin od początku objawów zwiększa prawdopodobieństwo korzystnych wyników leczenia. Zalecane protokoły doboru pacjentów do dożylnego leczenia za pomocą rt-PA stanowią adaptację kryteriów włączenia i wyłączenia zastosowanych w badaniu NINDS (tabela). Na podstawie wyników badania ECASS III [17] niektóre ośrodki leczą obecnie pacjentów kierowanych do szpitala 3 do 4,5 godziny od początku objawów, jednak obecnie akceptację FDA ma tylko leczenie za pomocą rt-PA zastosowane w ciągu 3 godzin od początku objawów.

Czas wystąpienia udaru należy ustalić z jak największą pewnością na podstawie informacji uzyskanych bezpośrednio od świadków zdarzenia. Jeżeli początek udaru nie został zaobserwowany, za czas jego wystąpienia należy przyjąć ostatni raz, w którym pacjenta widziano bez deficytów neurologicznych. Mimo że to zalecenie wyklucza część pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia, zapewnia ono nieleczenie tych pacjentów, u których udar wystąpił poza przedziałem czasowym zapewniającym korzystny stosunek ryzyka do korzyści z leczenia.

Szybka ocena z wykorzystaniem skali NIHSS ułatwia ilościową ocenę deficytu neurologicznego. W wielu protokołach z leczenia wyklucza się pacjentów z niewielkim deficytem, ponieważ rokowanie dotyczące poprawy stanu neurologicznego jest u nich dobre bez leczenia trombolitycznego [19,20]. Leczenie należy jednak rozpocząć na podstawie stwierdzenia deficytu będącego przyczyną istotnego inwalidztwa, a nie określonej dolnej granicy wyniku w skali NIHSS. Na przykład izolowana afazja lub niedowidzenie połowicze są deficytami będącymi przyczyną istotnego inwalidztwa, mimo że w skali NIHSS odpowiada im wynik zaledwie 2 lub 3 punktów.

Szybko ustępujący deficyt może utrudniać podjęcie decyzji o leczeniu. Jeżeli pozostały deficyt wciąż jest przyczyną istotnego inwalidztwa, leczenie należy zastosować

TABELA. Kryteria włączenia i wyłączenia z dożylnego leczenia za pomocą rt-PA u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu*

Kryteria włączenia
Rozpoznanie udaru niedokrwiennego mózgu będącego przyczyną wymiernego deficytu neurologicznego
Początek objawów mniej niż 3 godziny przed rozpoczęciem leczenia (lub w wybranych przypadkach <4,5 godziny†)
Wiek ≥ 18 lat
Kryteria wyłączenia
Uraz głowy lub wcześniejszy udar w ciągu poprzedzających 3 miesięcy
Objawy wskazujące na krwawienie podpajęczynówkowe
Nakłucie tętnicy w miejscu niepoddającym się uciskowi w ciągu poprzedzających 7 dni
Krwawienie śródczaszkowe w wywiadach
Podwyższone ciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 185 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg), które nie odpowiedziało na leczenie hipotensyjne
Cechy aktywnego krwawienia w badaniu przedmiotowym
Ostre zaburzenia krzepnięcia, w tym (ale nie wyłącznie):
Liczba płytek $\leq 100\ 000$ w mm^3
Podanie heparyny w ciągu poprzedzających 48 godzin, będące przyczyną wydłużenia APTT do wartości większej lub równej górnej granicy zakresu normy
Obecne stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego z INR $\geq 1,7$ lub czasem protrombinowym ≥ 15 sekund
Stężenie glukozy we krwi ≤ 50 mg/dl (2,7 mmol/l)
Uwidocznienie w TK zawału obejmującego wiele płatów mózgu (obszar hipodensyjny >1/3 półkuli mózgu)
Względne kryteria wyłączenia w zależności od stosunku ryzyka do korzyści‡
Niewielkie lub szybko zmniejszające się objawy udaru (ustępujące samoistnie)
Drgawki w momencie wystąpienia objawów z zaburzeniami neurologicznymi utrzymującymi się po napadzie drgawkowym
Duża operacja lub poważny uraz w ciągu poprzedzających 14 dni
Krwawienie z przewodu pokarmowego lub dróg moczowych w ciągu poprzedzających 21 dni
Świeży zawał mięśnia sercowego w ciągu poprzedzających 3 miesięcy

* Zaadaptowane z: Jauch i wsp. [18] APTT – czas częściowej trombolastyiny po aktywacji, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego, rt-PA – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu.

† To kryterium jest oparte na wynikach badania European Cooperative Acute Stroke Study III [17], w którym leczono pacjentów między 3 a 4,5 godziny od początku objawów, a z badania wyłączano pacjentów w wieku powyżej 80 lat, z ciężkim udarem (zdefiniowanym jako wynik >25 punktów w skali National Institutes of Health Stroke Scale), otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe niezależnie od wartości INR, a także pacjentów z cukrzycą, którzy już wcześniej przeżyli udar.

‡ Najnowsze doświadczenia wskazują na to, że w niektórych okolicznościach, pod warunkiem uważnego rozważenia oraz zestawienia ryzyka i korzyści z podaniem rt-PA, pacjenci mogą otrzymywać leczenie fibrynolityczne mimo występowania co najmniej jednego spośród wymienionych względnych przeciwwskazań.

mimo poprawy stanu neurologicznego. Niekiedy po szybkiej poprawie następuje pogorszenie stanu klinicznego [21,22]. Pacjenci powinni więc być objęci ścisłą obserwacją i w ciągu 24 godzin od wystąpienia udaru wymagają często ponownej oceny.

Innym częstym problemem wpływającym na możliwość zastosowania dożylnego leczenia trombolitycznego jest niewłaściwie kontrolowane ciśnienie tętnicze. U pacjentów otrzymujących rt-PA dożylnie znacznie podwyższone ciśnienie tętnicze może zwiększać ryzyko krwawienia [23-27]. W obecnych wytycznych przed dożylnym podaniem rt-PA zaleca się leczenie, które spowoduje obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego do 185 mm Hg lub mniej, a ciśnienia rozkurczowego do 110 mm Hg lub mniej [18,28]. W celu obniżenia ciśnienia tętniczego poniżej tych wartości można podać jedną lub dwie dawki labetalolu, ale jeżeli odpowiedź na to leczenie nie jest szybka, można rozpocząć dożylnie leczenie nikardypiną lub niekiedy nitroprusydkiem sodu, dokonując szybkich modyfikacji dawkowania w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia.

Przed rozpoczęciem leczenia trombolitycznego należy wykonać TK mózgu w poszukiwaniu krwawienia lub wczesnych zmian niedokrwiennych. Jeżeli ognisko hipodensyjne obejmuje więcej niż jedną trzecią obszaru zaopatrywanego przez tętnicę środkową mózgu, w większości protokołów zaleca się powstrzymanie się od leczenia trombolitycznego, ponieważ w niektórych badaniach taki obraz (wskazujący na nieodwracalne uszkodzenie) był czynnikiem predykcyjnym późniejszego ukrwotoczenia zawału mózgu [24,29]. Badania laboratoryjne, które należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia trombolitycznego, obejmują co najmniej ocenę liczby płytek oraz oznaczenie stężenia glukozy i czasu protrombinowego. Przed podaniem rt-PA liczba płytek powinna być większa niż 100 000 w mm^3 , czas protrombinowy krótszy niż 15 sekund (lub INR $<1,7$), a stężenie glukozy we krwi większe niż 50 mg/dl (2,7 mmol/l).

Przed rozpoczęciem dożylnego podawania rt-PA pacjent i członkowie jego rodziny powinni zostać poinformowani o korzyściach i ryzyku związanymi z takim leczeniem. W szczególności należy im mówić, że korzyści obejmują bezwzględne zwiększenie prawdopodobieństwa dobrych wyników leczenia o 11-13%, ale leczenie wiąże się również z 6% ryzykiem krwawienia śródczaszkowego, które może być przyczyną pogorszenia stanu neurologicznego lub zgonu. W niektórych szpitalach stosuje się specjalne formularze zgody, ale jako minimum należy przyjąć, że proces uzyskania zgody na leczenie powinien zostać opisany w dokumentacji medycznej [28].

Zaaprobowana przez FDA dawka dożylnie podawanego rt-PA wynosi 0,9 mg/kg masy ciała, maksymalnie 90 mg. W ciągu minuty podaje się bolus wynoszący 10% dawki, a resztę dawki podaje się we wlewie prowadzonym przez 60 minut. Masa ciała pacjenta powinna

zostać określona jak najdokładniej. Z doniesień dotyczących leczenia mniejszą dawką rt-PA (0,6 mg/kg) w Japonii wynika, że jej skuteczność jest podobna, ale tej mniejszej dawki nie oceniono jeszcze w dużych randomizowanych próbach klinicznych [30,31].

Aktywatory plazminogenu trzeciej generacji, takie jak tenekteplaza i desmoteplaza, są bardziej swoiste w stosunku do fibryny niż rt-PA i powodują mniejszą aktywację układowej aktywności litycznej [32]. Leki te były oceniane we wstępnych próbach klinicznych, które przyniosły różne wyniki [33-37]. Ich skuteczność kliniczna nie została jednak wykazana i żaden z tych leków nie powinien być stosowany u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu.

Przez 24 godziny po leczeniu pacjenci otrzymujący rt-PA powinni być monitorowani w wyspecjalizowanym oddziale udarowym. Jeżeli takiego oddziału nie ma, uzasadnione jest przyjęcie pacjenta do oddziału intensywnej opieki, aby pacjent mógł być często oceniany przez personel pielęgniarski. Ciśnienie tętnicze powinno być kontrolowane przez pierwsze 2 godziny co 15 minut, co 30 minut przez następne 6 godzin, a przez następne 16 godzin co godzinę. W celu utrzymania ciśnienia skurczowego poniżej 180 mm Hg i ciśnienia rozkurczowego poniżej 105 mm Hg należy stosować leczenie hipotensyjne labetalolem lub w razie potrzeby nikardypiną podawaną dożylnie [18,28]. Ocena neurologiczna z wykorzystaniem skali NIHSS powinna być dokonywana w ciągu pierwszych 2 godzin co 15 minut, co 30 minut przez następne 6 godzin, a przez następne 16 godzin co godzinę. Jeżeli dojdzie do pogorszenia stanu neurologicznego, należy przerwać wlew rt-PA i wykonać TK głowy. Nie należy stosować leczenia przeciwzakrzepowego ani przeciwplatekowego w ciągu pierwszych 24 godzin po dożylnym leczeniu za pomocą rt-PA. Jeżeli w TK wykonanym po 24 godzinach nie stwierdza się cech krwawienia, należy w ramach prewencji wtórnej rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe, dostosowane do domniemanej przyczyny udaru.

W niektórych ośrodkach zajmujących się leczeniem udaru mózgu po dożylnym podaniu rt-PA wykonuje się angio-TK w celu oceny utrzymania się niedrożności tętnic wewnątrzczaszkowych. U pacjentów, u których nadal stwierdza się niedrożność tych tętnic, możliwym rozwiązaniem jest interwencja wewnątrztętnicza: terapia lityczna, mechaniczna embolektomia za pomocą urządzeń wewnątrznaczyniowych lub zastosowanie obu tych metod. Mimo że takie podejście do leczenia ostrego udaru mózgu nie zostało zaaprobowane przez FDA, wyniki randomizowanej kontrolowanej próby klinicznej wskazały na potencjalne korzyści z wewnątrztętnicznej terapii litycznej [38]. Interwencje wewnątrztętniczne powinny być jednak wykonywane tylko w doświadczonych ośrodkach zajmujących się leczeniem udaru mózgu.

W jednym z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych [39] koszt leczenia za pomocą rt-PA

oszacowano na 2750 dolarów amerykańskich. W podobnych badaniach koszty wyniosły 480 funtów brytyjskich w Wielkiej Brytanii [40] oraz 1647 dolarów amerykańskich w Australii [41]. Analizy opłacalności wskazują na to, że w krótkoterminowej perspektywie leczenie za pomocą rt-PA jest droższe niż standardowe leczenie udaru niedokrwinnego ze względu na koszt leków i potrzebę wykorzystania dodatkowych zasobów, ale w dłuższej perspektywie czasowej wiąże się ono z mniejszymi kosztami, ponieważ zmniejsza ryzyko późniejszego inwalidztwa.

Działania niepożądane

Głównym powikłaniem leczenia trombolitycznego w ostrym udarze mózgu są krwawienia. Objawowe krwawienie śródczaszkowe występuje u 1,7-8,0% leczonych pacjentów [11,17,42-44]. U pacjentów z ciężkim udarem prawdopodobieństwo krwawienia jest większe, ale nie ma dowodów, że ta podgrupa nie odnosi korzyści z dożylnego leczenia za pomocą rt-PA [45]. Częstość występowania objawowych krwawień nie jest zwiększona u osób w podeszłym wieku, ale wyniki leczenia są u nich gorsze, a śmiertelność większa [46,47]. Oprócz wieku i wyniku w skali NIHSS do innych niezależnych czynników ryzyka objawowego krwawienia śródczaszkowego należą: ognisko hipodensyjne w TK, zwiększone stężenie glukozy w surowicy [24,27,48] oraz utrzymywanie się niedrożności w proksymalnym odcinku tętnicy przez ponad 2 godziny od podania bolusa rt-PA [49]. Ukrwotoczenie udaru niedokrwinnego bez zmian stanu klinicznego (bezobjawowe krwawienie) zdarza się częściej niż objawowe krwawienie i może wiązać się z reperfuzyją, a w niektórych przypadkach z poprawą kliniczną [50]. Poważne krwawienia układowe (pozaczaszkowe) opisywano u 0,4-1,5% pacjentów [42,43]. W leczeniu krwawienia śródczaszkowego lub poważnego krwawienia układowego po leczeniu trombolitycznym zaleca się często podawanie krioprecypitatu i płytek krwi [51,52], ale nie ma odpowiednich wytycznych opartych na dowodach z badań naukowych, które odnosiłyby się do takiego postępowania [53].

Obrzęk naczynioruchowy języka, warg, twarzy lub szyi występuje u 1-5% pacjentów otrzymujących dożylnie rt-PA [54,55]. W większości przypadków objawy są mało nasilone i szybko ustępują. Silny związek z tym powikłaniem wykazuje jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny [55]. Leczenie obejmuje podawanie glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych. W rzadkich przypadkach obrzęk gardła może być na tyle nasilony, że utrudnia oddychanie i konieczna może być intubacja [54].

Niewyjaśnione kwestie

U ponad połowy pacjentów z udarem niedokrwinnym, których leczy się dożylnie za pomocą rt-PA, nie

uzyskuje się całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia objawów neurologicznych (zdefiniowanego jako wynik 0-1 punkt w zmodyfikowanej skali Rankina) [56]. Nieustąpienie objawów neurologicznych może odzwierciedlać brak reperfuzyji zamkniętej tętnicy lub też reperfuzyję następującą zbyt późno, aby możliwe było przywrócenie czynności. Zaawansowane techniki multimodalnego obrazowania z wykorzystaniem MR lub TK (rycina) stwarzają możliwości odróżnienia odwracalnego uszkodzenia niedokrwinnego od nieodwracalnego zawału i w ten sposób identyfikacji pacjentów, którzy prawdopodobnie odniosą korzyść z leczenia trombolitycznego [57-60]. Dzięki wykrywaniu rozległych obszarów dokonanego zawału takie metody obrazowania mogą również pomóc w identyfikacji pacjentów, u których istnieje duże ryzyko krwawienia śródczaszkowego i w związku z tym nie należy u nich stosować dożylnego leczenia za pomocą rt-PA. Kwestia, czy opóźnienie leczenia wynikające z dodatkowego czasu potrzebnego na zaawansowane obrazowanie przed leczeniem trombolitycznym jest zrównoważone przez poprawę wyników leczenia dzięki takiemu postępowaniu, wymaga jednak jeszcze oceny w odpowiednio zaprojektowanych próbach klinicznych. Obecnie nie można zalecać wykorzystywania tych metod obrazowania w rutynowej praktyce klinicznej [60]. Jeżeli możliwe będzie wiarygodne identyfikowanie odwracalnych zmian, obrazowanie mogłoby być również przydatne wtedy, gdy czas od początku objawów do momentu, w którym pacjent jest przyjmowany do szpitala, jest dłuższy, lub też gdy czas wystąpienia udaru nie jest znany.

W niektórych badaniach obserwacyjnych do monitorowania wyników terapii litycznej wykorzystywano przezczaszkową ultrasonografię dopplerowską. W tych badaniach wykazano, że stosowanie tej metody wiązało się z dużą częstością rekanalizacji zamkniętych tętnic odpowiedzialnych za udar [61,62]. Następnie ultrasonografię przezczaszkową oceniono w kilku małych próbach klinicznych, w których wykazano, że większa ona lityczne działanie rt-PA [63-65], chociaż niektóre badania wskazywały na zwiększoną częstość występowania krwawień w przypadku stosowania ultrasonografii przezczaszkowej [66]. Taka strategia leczenia, nazwana sonotrombolizą, została wprowadzona do praktyki klinicznej jako uzupełnienie podawania rt-PA w niektórych ośrodkach zajmujących się leczeniem udaru.

Wytyczne towarzystw naukowych

W wytycznych dotyczących leczenia ostrego udaru mózgu wydanych przez American Heart Association (AHA) oraz European Stroke Organization zalecono leczenie za pomocą dożylnie podawanego rt-PA u pacjentów spełniających kryteria włączenia wymienione w tych wytycznych, w tym czas od początku udaru poniżej 3 godzin, jeżeli u takich chorych nie występują żadne

z wyszczególnionych kryteriów wyłączenia [28,67]. Obie grupy ostatnio uaktualniły swoje wytyczne, wydłużając okno terapeutyczne do 4,5 godziny. Naukowy Komitet Doradczy i Koordynujący AHA zalecił również, aby leczenie w przedziale czasowym od 3 do 4,5 godziny stosować tylko wśród pacjentów, u których nie występują żadne z kryteriów wyłączenia zastosowanych w badaniu ECASS III [68,69]. W stanowisku American Academy of Emergency Medicine (AAEM) przyjętym w 2002 roku stwierdzono, że dożylnie podawanie rt-PA nie powinno być uważane za standard postępowania, uzasadniając to brakiem danych z prób klinicznych, które potwierdziłyby wyniki badania NINDS, a także zastrzeżeniami wobec tego badania [70]. Doradzono lekarzom, aby w kwestii tego, czy stosować rt-PA, kierowali się własnym uznaniem. Kiedy opublikowano wyniki badania ECASS III, w uaktualnionym stanowisku AAEM stwierdzono, że dożylnie podawanie rt-PA jest rozsądną metodą leczenia w ośrodkach akademickich oraz wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się leczeniem udaru mózgu [71]. W stanowisku zaaprobowanym przez radę dyrektorów American College of Emergency Physicians w 2002 roku opowiedziano się za dożylnym podawaniem rt-PA, kiedy lek ten stosuje się zgodnie z wytycznymi opracowanymi na podstawie badania NINDS [72].

Zalecenia

Pacjent opisany na początku artykułu spełnia wszystkie kryteria włączenia do dożylnego leczenia za pomocą rt-PA. Zakładając, że dalszy wywiad nie wniesie nic istotnego, nie ma również u niego przeciwwskazań do takiego leczenia. Dowody z prób klinicznych nie wskazują na to, aby osoby w wieku powyżej 80 lat nie odnosiły korzyści z dożylnego leczenia za pomocą rt-PA. Ocenę w oddziale pomocy doraźnej ukończono po 2 godzinach od początku objawów, co mieści się w 3-godzinny oknie czasowym zaaprobowanym przez FDA, a prawdopodobieństwo poprawy jest tym większe, im szybciej zastosuje się leczenie. Kiedy od żony pacjenta uzyskana zostanie zgoda, autor zdecydowałby się na zastosowanie dożylnego leczenia za pomocą rt-PA w standardowej dawce 0,9 mg/kg, w tym 10% dawki podane jako bolus, a reszta we wlewie prowadzonym przez 60 minut. Po dożylnym podaniu rt-PA pacjenta należy przyjąć na wyspecjalizowany oddział zajmujący się leczeniem udarów mózgu w celu dalszego monitorowania oraz przeprowadzenia dodatkowej diagnostyki służącej ustaleniu przyczyny udaru.

Dr Wechsler podał, że otrzymał honoraria za konsultacje od firm Abbott Vascular, Lundbeck i Ferrer oraz fundusze na badania naukowe od firmy NMT Medical, a także jest udziałowcem firmy NeuroInterventions. Nie zgłoszono żadnego innego potencjalnego konfliktu interesów odnoszącego się do tego artykułu.

Formularz przesłany przez autora jest dostępny razem z pełnym tekstem tego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2011; 364: 2138-46. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18-e209. [Erratum, *Circulation* 2011; 123(6):e240.
2. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999; 30:736-43.
3. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:119-26.
4. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke* 1997;28:866-72.
5. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 2003;4: 399-415.
6. Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* 2001;21:7724-32.
7. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54:773-82.
8. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, et al. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999; 30:2043-52.
9. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, et al. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator: role of fibrin. *J Biol Chem* 1982;257:2912-9.
10. Marder VJ, Novokhatny V. Direct fibrinolytic agents: biochemical attributes, preclinical foundation and clinical potential. *J Thromb Haemost* 2010;8:433-44.
11. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-8.
12. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med* 1999;340:1781-7.
13. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-51.
15. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-26.
16. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343:710-22.
17. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
18. Jauch EC, Cucchiara B, Adegoye O, et al. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122: Suppl 3:S818-S828.

19. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-31.
20. Adams HP Jr, Lyden P. Assessment of a patient with stroke: neurological examination and clinical rating scales. In: Fisher M. *Stroke part III: investigation and management*. Vol. 94 of *Handbook of clinical neurology*. 3rd series. New York: Elsevier, 2008:971-1009.
21. Johnston SC, Easton JD. Are patients with acutely recovered cerebral ischemia more unstable? *Stroke* 2003;34:2446-50.
22. Johnston SC, Leira EC, Hansen MD, et al. Early recovery after cerebral ischemia risk of subsequent neurological deterioration. *Ann Neurol* 2003;54:439-44.
23. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-18.
24. Larrue V, von Kummer RR, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001;32: 438-41.
25. Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:291-7.
26. Selim M, Fink JN, Kumar S, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002;33:2047-52.
27. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-85.
28. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711. [Errata, *Stroke* 2007;38(6):e38, 38(9):e96.
29. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28:957-60.
30. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 2010;41:1984-9.
31. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-5.
32. Tanswell P, Modi N, Combs D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1229-45.
33. Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, et al. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:607-12.
34. Haley EC Jr, Thompson JL, Grotta JC, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 2010;41:707-11.
35. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-31.
36. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
37. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009;8:141-50.
38. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:2003-11.
39. Stahl JE, Furie KL, Gleason S, et al. Stroke: effect of implementing an evaluation and treatment protocol compliant with NINDS recommendations. *Radiology* 2003;228: 659-68.
40. Sandercock P, Berge E, Dennis M, et al. Cost-effectiveness of thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke assessed by a model based on UK NHS costs. *Stroke* 2004;35:1490-7.
41. Moodie ML, Carter R, Mihalopoulos C, et al. Trial application of a Model of Resource Utilization, Costs, and Outcomes for Stroke (MORUCOS) to assist priority setting in stroke. *Stroke* 2004; 35:1041-6.
42. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-50.
43. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172:1307-12.
44. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-82. [Erratum, *Lancet* 2007;369:826.
45. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-25.
46. Chen CI, Iguchi Y, Grotta JC, et al. Intravenous TPA for very old stroke patients. *Eur Neurol* 2005;54:140-4.
47. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, et al. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-9.
48. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30: 34-9.
49. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology* 2008;71: 1304-12.
50. Molina CA, Alvarez-Sabín J, Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33:1551-6.
51. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of

- Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38:2001-23.
52. Rasler F. Emergency treatment of hemorrhagic complications of thrombolysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:485.
 53. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2010;67:965-9.
 54. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Téllez C, et al. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2005;252:1167-70.
 55. Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemiorolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003;60:1525-7.
 56. von Kummer R. After European Cooperative Acute Stroke Study 3: mission accomplished? *Stroke* 2009;40:2268-70.
 57. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the Diffusion and perfusion imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-17.
 58. Kidwell CS, Wintermark M. The role of CT and MRI in the emergency evaluation of persons with suspected stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:21-8.
 59. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, et al. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke* 2001;32:2021-8.
 60. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41(1):e25- e33. [Erratum, *Stroke* 2010;41(4):e399..
 61. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. *J Neuroimaging* 2004;14:113-7.
 62. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000;31:610-4.
 63. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-8.
 64. Eggers J, König IR, Koch B, et al. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke* 2008;39:1470-5.
 65. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke* 2010;41:280-7.
 66. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005;36:1441-6.
 67. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and The ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. (http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf).
 68. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009;40:2945-8. [Erratum, *Stroke* 2010;4(9):e562.
 69. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and The ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. (http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf).
 70. Work Group on Thrombolytic Therapy in Stroke. Position statement of the American Academy of Emergency Medicine on the use of intravenous thrombolytic therapy in the treatment of stroke. (<http://www.aaem.org/positionstatements/thrombolytictherapy.php>).
 71. Clinical practice statement: tissue plasminogen activator (tPA) and stroke: a clinical practice advisory (4/12/10). (http://www.aaem.org/emtopics/tissue_plasminogen_activator_references.pdf).
 72. American College of Emergency Physicians. Use of intravenous tPA for the management of acute stroke in the emergency department. (<http://www.acep.org/practres.aspx?id=29834>).



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska
II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

LECZENIE TROMBOLITYCZNE W UDARZE NIEDOKRWIENNYM – SKUTECZNE I BEZPIECZNE

Artykuł „Dożylnie leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu” jest naprawdę wart przeczytania, nawet przez osoby niezajmujące się bezpośrednio leczeniem udaru.

Świadomość, że takie leczenie istnieje i przynosi korzyści, jest za słabo upowszechniona w środowisku medycznym i społeczeństwie. Najlepszym dowodem na to jest zbyt mała liczba leczonych chorych i duże różnice między krajami w częstości stosowania leczenia [1]. Głównym przesłaniem artykułu dla wszystkich jest potwierdzenie, że lek jest skuteczny i powinien być powszechniej stosowany. Ważne, aby chory z udarem dotarł jak najszybciej do szpitala, ponieważ okno terapeutyczne (od początku objawów do rozpoczęcia leczenia) nie może przekroczyć 4,5 godziny, a im wcześniej chory otrzyma lek, tym większa szansa na wyzdrowienie. Jeśli rozpoczniemy leczenie w ciągu 90 minut od pierwszych objawów, jeden na czterech chorych ma szansę na pełne odzyskanie sprawności, jeśli rozpoczniemy je między 90 minutą a 3 godzinami jeden chory na dziewięciu, a jeśli między 3 a 4,5 godziny – jeden na 14. Wniosek: im wcześniej, tym lepiej [2] – musi o tym pamiętać każdy, kto może zetknąć się z chorym z udarem (lekarz, pielęgniarz, ratownik, rejestrator, a także potencjalny pacjent i jego rodzina). Udar mózgu jest stanem nagłym i, podobnie jak zawał mięśnia sercowego, wymaga natychmiastowej interwencji.

Pozostałe przesłania artykułu są szczególnie ważne dla lekarzy stosujących leczenie trombolityczne, ale lekarze innych specjalności, a zwłaszcza kardiolodzy, nie tracą, jeśli go uważnie przeczytają.

Leczenie trombolityczne z użyciem tkankowego aktywatora plazminogenu podawanego dożylnie jest od 1996 roku zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych na podstawie badania klinicznego opublikowanego w 1995 roku [3], w Europie od 2002 roku.

Kryteria włączenia oraz wyłączenia bardzo ograniczają szerokie stosowanie leku. Oparte są głównie o kryteria wspomnianego już badania z 1995 roku. W miarę coraz szerszego stosowania leku ulegają one jednak stopniowemu złagodzeniu. Przyczyniają się do tego coraz większe doświadczenie lekarzy

i udokumentowanie małej szkodliwości odstępstw od ścisłych wytycznych na podstawie różnych rejestrów leczenia trombolitycznego [1,4-6].

Pierwsze kryteria były restrykcyjne. W trosce o bezpieczeństwo chorych sporządzono długą listę przeciwwskazań. Aby wykazać skuteczność w stosunkowo niewielkiej grupie chorych, należało też wyłączyć osoby, które z założenia rokują gorzej, a więc starsze, z ciężkim udarem lub te z lekkim udarem, które mogą utrudnić interpretację wyników.

Pierwszym poważnym ograniczeniem było okno terapeutyczne do 3 godzin. Wynikało ono z obawy o ukrwotoczenie ogniska niedokrwiennego. Uszkodzone przez niedokrwienie naczynia w obszarze zawału łatwo mogą spowodować ukrwotoczenie ogniska po gwałtownej reperfuzji. Wiadomo też, że rozwój nieodwracalnych zmian postępuje i trudno oczekiwać poprawy, gdy tkanki są już martwe, dlatego arbitralnie przyjęto 3 godziny. Dopiero badanie ECASS III potwierdziło, że lek jest bezpieczny, gdy jest stosowany do 4,5 godziny [7], a trwające badanie International Stroke Trial 3 (IST-3), do którego włączono ponad 3000 chorych, ma ocenić, czy można go będzie stosować bezpiecznie i skutecznie do 6 godzin [8]. Wyniki badania IST-3 zostaną ogłoszone w maju 2012 roku.

W tabeli zamieszczonej w artykule podano skróte kryteria włączenia i wyłączenia proponowane przez zespół ekspertów AHA i opublikowane w *Circulation* [9]. Warto zwrócić uwagę na podział przeciwwskazań – podpunkt względne i komentarze pod tablicą zaznaczone † i ‡.

Autorzy podają, że okno terapeutyczne wynosi 3 godziny, ale w wybranych przypadkach może wynosić 4,5 godziny. Im dłuższy czas od zachorowania, tym większe ryzyko ukrwotoczenia i mniejsza szansa na poprawę. Przy dłuższym oknie terapeutycznym trzeba szczególnie starannie ocenić wielkość ogniska niedokrwiennego i jego morfologię. Niektórzy zalecają podejmowanie decyzji za pomocą specjalnych programów w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym oceniających tzw. niezgodność między obszarem niedokrwienia a obszarem obniżonej perfuzji (diffusion/perfusion mismatch), ale znaczenie tego zjawiska dla praktyki klinicznej nie zostało potwierdzone. Standardowym badaniem przy

podejmowaniu decyzji jest nadal statyczna tomografia komputerowa, lekarzowi pozostaje ocena korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka powikłań. W Polsce (ale nie we wszystkich krajach europejskich) dozwolone jest leczenie do 4,5 godziny.

Autorzy podają, że można leczyć wszystkich chorych powyżej 18 r.ż. Pierwsze zalecenia precyzowały, że leczenie można podjąć tylko u osób do 80 r.ż. Nie ma kontrolowanych badań oceniających skuteczność leczenia u starszych chorych, jednak analizy badań niekontrolowanych oparte o rejestry podają, że wprawdzie leczenie jest mniej skuteczne, ale bezpieczne [5,6,9]. Również wspomniane już badanie IST-3 ma na celu jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie o bezpieczeństwo stosowania. Czy możemy rzeczywiście pozbawić możliwości uniknięcia zgonu lub niesprawności osób po 80 r.ż., które przed udarem były sprawne i nie miały poważnych, ograniczających szansę wyleczenia chorób towarzyszących? W Polsce przepisy rejestracyjne zezwalają na leczenie powyżej 80 r.ż., jednak taka rejestracja nie jest przyjęta przez wszystkie kraje. Z ciekawostek – w Kanadzie zastosowano trombolizę u osoby 104-letniej, która jeszcze cały rok żyła w dobrej formie.

Śpośród tzw. względnych przeciwwskazań warto zwrócić uwagę na leczenie chorych, których stan neurologiczny szybko się poprawia. Zdarzają się sytuacje, że chory trafia do szpitala z poważnymi objawami neurologicznymi, ale już w trakcie badań przygotowawczych do podania leku trombolitycznego jego stan się poprawia. Zwykle wtedy odstępuje się od leczenia. Z drugiej strony osoby doświadczone wiedzą, że za godzinę stan pacjenta może się pogorszyć i będziemy poza oknem terapeutycznym. Może warto więc leczyć? Autorzy nie podali kryteriów ciężkiego udaru. Dotychczas tylko doświadczeni lekarze wiedzą, że u części takich chorych ich stan się poprawia. Czy musimy ich zatem pozbawiać szansy na wyleczenie? Tu też decyzja należy do lekarza. Dokładnie oceniony musi być stan pacjenta przed udarem, choroby towarzyszące i wszystko, co może zmniejszyć szansę na sukces.

Rangę względnych przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego uzyskały napad padaczkowy i niepewność, czy udar nie jest wynikiem ponapadowego niedowładu. Tu też podstawą do podjęcia decyzji są dokładny wywiad i doświadczenie lekarza. Napady padaczkowe są stosunkowo rzadkie w okresie okołoudarowym, a niedowład ponapadowy również nie jest zjawiskiem częstym. Z dokładnego wywiadu możemy się dowiedzieć, co było pierwsze: napad czy osłabienie kończyn. Jeżeli w tomografii komputerowej rozpoznamy świeże zmiany sugerujące niedokrwienie, decyzja jest ułatwiona.

Niektóre główne kryteria wyłączenia doświadczonego lekarza również może traktować zależnie od sytuacji. Np. uraz głowy i udar w ostatnich trzech miesiącach – zależy jaki to był uraz, mały niepowikłany krwotokiem nie jest przeciwwskazaniem, tak samo jak mały niedokrwienny udar. Moim zdaniem przebyty w przeszłości krwotok domózgowy lub przebyty przed laty krwotok podpajęczynówkowy, leczony zaklipsisowaniem tętniaka mózgu też nie są bezwzględnie kryteriami wyłączającymi z leczenia – decyzję trzeba podejmować indywidualnie. Należy zadać sobie pytanie, co zyskujemy, a co tracimy, nie lecząc chorego.

Nie chcę, aby czytelnik odniósł wrażenie, że kryteria leczenia można lekceważyć. Ośrodki rozpoczynające leczenie trombolityczne muszą bezwzględnie przestrzegać rejestracyjnych zaleceń. Dopiero później, w oparciu o własne doświadczenie, lekarze mogą w niektórych przypadkach odstąpić od protokołu.

Eksperti udarowi zalecają, aby chorzy leczeni trombolitycznie byli rejestrowani nie tylko na potrzeby płatnika, ale w szerokich krajowych, a najlepiej wystandaryzowanych rejestrach międzynarodowych. Takim rejestrem prowadzonym w Polsce jest rejestr Safety Implementation of Thrombolysis Study (SITS) [1,11]. Rejestr ten obowiązywał w Unii Europejskiej w latach 2002-2007 w celu uzyskania stałej rejestracji leku, ale jest kontynuowany już niemal na całym świecie. Wprowadzono do niego dane ponad 5000 chorych. Wykazano, że w codziennej praktyce leczenie trombolityczne jest równie bezpieczne i skuteczne, jak w pierwszym rejestracyjnym badaniu klinicznym. Z rejestru można ponadto uzyskać dane o ew. odstępstwach od protokołu. Ich ocena pozwala na rozszerzenie wskazań do leczenia. Każdy ośrodek uczestniczący w rejestrze może porównać swoje wyniki w zakresie wszystkich parametrów włączenia, odstępstw od protokołu i wyników leczenia z innymi ośrodkami uczestniczącymi w rejestrze. Baza danych rejestru może być wykorzystana też przez osoby uczestniczące do przeprowadzenia własnych analiz (np. stać się podstawą do publikacji lub doktoratu). W Polsce w rejestrze uczestniczy około 40 ośrodków leczących trombolitycznie. Osoby zainteresowane przystąpieniem do rejestru mogą skontaktować się ze mną drogą internetową (czlonkow@ipin.edu.pl) lub dr. Adamem Kobayashi (akobayas@ipin.edu.pl).

Leczenie trombolityczne w Polsce prowadzone jest od 2003 roku. Do 2008 roku finansowane było w ramach programu POLKARD-Neurologia, obecnie w ramach procedury NFZ. Dostępność leku jak na razie jest pełna. Leczenie może być prowadzone tylko na oddziałach udarowych, gdzie zapewniona jest 24-godzinna pełna opieka i diagnostyka chorych z udarem

i oddział taki działa siedem dni w tygodniu. W Polsce w ramach programu POLKARD powstało ponad 100 oddziałów udarowych, mimo to leczenie trombolityczne nie jest powszechne. W 2010 roku leczono tylko 2,1% chorych, w tym roku podobno jest nieco lepiej, jednak daleko do ideału, jakim jest 10-15%. Z badania przeprowadzanego na podstawie rejestru udarów w naszej klinice wynika, że ściśle (te pierwsze) kryteria leczenia do 3 godzin spełnia 9% chorych, a do 4,5 godziny – 14%, a jeśli okno terapeutyczne będzie wynosiło 6 godzin i wiek nie będzie ograniczeniem, to aż 23% [12]. W Finlandii około 20% chorych z udarem niedokrwiennym otrzymuje leczenie trombolityczne, w Szwecji, Norwegii, Czechach około 10% (SITS). W Polsce są duże różnice w liczbie wykonywanych procedur w poszczególnych regionach. Są też różnice między szpitalami w tym samym mieście, a nawet między oddziałami w tym samym szpitalu. Głównym powodem nieleczenia jest zła organizacja pracy w szpitalu i małe zaangażowanie lekarzy zatrudnionych na oddziale udarowym [13]. Od ordynatora oddziału zależy jednak dużo. Może wprowadzić regułę, że gdy do izby przyjęć trafia chory z udarem, pojawia się tam jak najszybciej neurolog, a izba przyjęć zawiadamia o takim chorym. Może wymusić na dyrekcji, aby pacjent ten miał wykonane natychmiast tomografię głowy i badania laboratoryjne. Ordynator musi tak wyszkolić personel, aby lekarz dyżurny neurolog ocenił sam wyniki badań chorego i natychmiast podjął leczenie. Oczywiście pomoc ordynatora, choćby telefoniczna, jest też w trakcie podejmowania decyzji nieraz niezbędna i powinien być (on lub jego zastępca) na to przygotowany. Bez zaangażowania ordynatora i entuzjazmu zespołu nie da się prowadzić leczenia trombolitycznego. Ponieważ leczenie takie jest zaakceptowane i stanowi standard postępowania, nieleczenie chorego, jeżeli są wskazania, powinno być traktowane jak błąd w postępowaniu.

Piśmiennictwo

1. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
2. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695-1703.
3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *NEJM* 1995; 333: 1581-1587.
4. Rubiera M, Ribo M, Santamarina E, et al. Is it time to reassess the SITS-MOST criteria for thrombolysis?: A comparison of patients with and without SITS-MOST exclusion criteria. *Stroke* 2009; 40: 2568-2571.
5. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41: 1450-1458.
6. Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, et al. Intravenous alteplase in ischaemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. Praca przyjęta do druku w *Int J Stroke*.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Maching T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Członkowska A for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329. (S)
8. Członkowska A, Kobayashi A, Lewis S, Sandercock P, Lindley R, Barańska-Gieruszczak M on behalf of the IST-3 Poland Collaborative Group. The third international stroke trial: thrombolysis (IST-3) in Poland are we recruiting the right patients? *Neurol Neurochir Pol* 2009; 43: 228-235.
9. Jauch BC, Cucchiara B, Adeoye O, et al. Part 11: adult stroke. *Circulation* 2010; 122 (Suppl. 3): S818-S828.
10. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous Alteplase for Stroke in Those Older Than 80 Years Old. *Stroke* 2010; 41: 2568-2574.
11. Kobayashi A, Członkowska A, Ahmed N, Romanowicz S, Glonek M, Nyka WM, Opala G, Wahlgren N for the SITS Poland Collaborative Group. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke in Poland: An analysis based on the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) registry. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 229-236.
12. Bembek J, Kobayashi A, Sandercock P, et al. How many patients might receive thrombolytic therapy in the light of the ECASS-3 and IST-3 data? *Int J Stroke* 2010; 5: 428-431.
13. van Wijngaarden JD, Dirks M, Huijsman R, et al. Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. *Stroke* 2009; 40: 3390-3392.



Komentarz

dr n. med. Jarosław Pniewski
Oddział Neurologii, Szpital Kolejowy w Pruszkowie

LECZENIE FIBRYNOLITYCZNE UDARU MÓZGU W POLSCE

Tkankowy aktywator plazminogenu, alteplaza, jest jedynym farmaceutykiem zarejestrowanym do leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu. W leczeniu tej choroby próbowano stosować wiele leków, lecz żaden nie okazał się skuteczny i bezpieczny. Udar niedokrwienny mózgu jest pod wieloma względami stanem porównywalnym do zawału mięśnia sercowego. Uzasadnione więc wydawały się próby stosowania w tej chorobie metod leczniczych oraz leków używanych w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Niektóre z nich znalazły swoje miejsce w neurologii. Należy do nich m.in. tkankowy aktywator plazminogenu. Inne okazały się w leczeniu udarów nieskuteczne lub obarczone zbyt dużą liczbą powikłań. Należy tutaj wymienić m.in. abciximab (badanie AbESST zostało przerwane z powodu zbyt dużej liczby powikłań krwotocznych [1]) czy też jednoczesne stosowanie w profilaktyce wtórnej udaru kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu – okazało się ono w tym wskazaniu obarczone zbyt wieloma powikłaniami i nie zostało wprowadzone do praktyki klinicznej (badanie MATCH [2]). Nie można też mówić o pełnej analogii w przypadku postępowania inwazyjnego w zawałe mięśnia sercowego i udarze mózgu. W przypadku choroby wieńcowej jest ono obecnie leczeniem z wyboru, natomiast ten sam sposób leczenia udaru pozostaje jedynie na etapie eksperymentu.

Prezentowany artykuł autorstwa Wechslera i wsp. omawia problem leczenia fibrynolitycznego udaru głównie z perspektywy Stanów Zjednoczonych. Należy pamiętać, że obowiązująca w Polsce i w całej Unii Europejskiej rejestracja alteplazy dopuszcza leczenie fibrynolityczne w ciągu 4,5 godzin od wystąpienia pierwszych objawów udaru mózgu. Za początek objawów przyjmuje się ostatni moment, kiedy pacjent nie miał objawów neurologicznych – jest to szczególnie istotne u chorych, którzy obudzili się z objawami (u nich za początek należy uważać moment udania się na spoczynek), czy też u osób znalezionych przez innych, od których nie można uzyskać dokładnych danych (z powodu np. zaburzeń mowy). W tym ostatnim przypadku jako moment zachorowania należy potraktować ostatni czas, o którym wiadomo, że byli oni zdrowi. Wymienione tutaj szczegóły można uznać

za przesadne, ale należy zawsze pamiętać o ryzyku powikłań leczenia fibrynolitycznego, a w szczególności wystąpienia masywnego ukrwotoczenia ogniska udarowego prowadzącego nierzadko do zgonu. Ryzyko to rośnie z czasem od wystąpienia udaru i po 4,5 godziny wydaje się na tyle duże, że samo leczenie staje się z punktu widzenia pacjenta nieuzasadnione, a nawet niebezpieczne. Należy podkreślić, że dopiero niedawno, na podstawie wyników badania ECASS III [4], wydłużono okno czasowe bezpieczne dla leczenia fibrynolitycznego do 4,5 godzin – wcześniej wynosiło ono 3 godziny. Warto także zaznaczyć, że mimo dopuszczalności stosowania alteplazy w ciągu 4,5 godzin od wystąpienia objawów należy zawsze dążyć do jak najwcześniejszego rozpoczęcia terapii – im wcześniej od wystąpienia objawów udaru zostanie lek podany, tym szansa na jego skuteczność jest większa, a ryzyko powikłań mniejsze.

Do niedawna jeszcze jednoznaczny przeciwwskazaniem do stosowania leczenia fibrynolitycznego w Europie był wiek powyżej 80 lat. Obecnie w oficjalnej informacji o leku podkreśla się, że: „W przypadku pacjentów powyżej 80 roku życia ryzyko powikłań jest istotnie większe i w każdym przypadku, kwalifikując chorego do leczenia fibrynolitycznego (udar), należy rozważyć jednocześnie potencjalne ryzyko oraz korzyści”, w tej samej jednak informacji o leku, ale w innym miejscu, jest napisane, że w leczeniu udaru alteplazy „nie należy stosować u pacjentów powyżej 80 lat”.

Warto również zwrócić uwagę na stosowanie leczenia fibrynolitycznego u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe. Przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest według oficjalnej charakterystyki produktu leczniczego „podawanie heparyny w ciągu 48 godzin poprzedzających początek udaru z wydłużeniem czasu częściowo aktywowanej tromboplastyny (APTT), a także stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych (acenokumarol, warfaryna)”. W praktyce jeżeli pacjenci deklarują przyjmowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych, a INR jest prawidłowe, nie traktuje się tego jako przeciwwskazania, uważając, że leczenie przeciwkrzepliwe było nieskuteczne (albo pacjent w rzeczywistości nie przyjmował leku). Amerykanie w swoich zaleceniach przyjmują, że INR powinien wynosić $\leq 1,7$ [5] u pacjentów leczonych do 3 godzin, natomiast w oknie 3-4,5 godzin już

samo przyjmowanie tych leków wyklucza ich z leczenia [5]. Podobnie w Stanach Zjednoczonych wiek powyżej 80 lat jest przeciwwskazaniem jedynie w oknie czasowym 3-4,5 godzin [5]. Z nieco większym problemem spotkamy się jednak niedługo – wprowadzanie do praktyki klinicznej nowych leków przeciwkrzepliwych, takich jak rywaroksaban czy dabigatran, które nie wpływają na powszechnie badane parametry krzepnięcia, nie pozwoli ocenić, czy pacjent leczony się skutecznie i sama deklaracja ich stosowania może prowadzić do odstąpienia od leczenia fibrynolitycznego.

Do przemyśleń skłania również porównanie częstości leczenia fibrynolitycznego w udarze niedokrwiennym mózgu w Polsce i w innych krajach. Posłużę się ogólnie dostępnymi danymi z NFZ za rok 2009 i 2010 (pochodzą one z zasobów informatycznych Narodowego Funduszu Zdrowia i są dostępne na stronach internetowych NFZ). Są one naturalnie obarczone błędem, ale dają pewien obraz sytuacji. Według tych danych w 2009 roku w Polsce fibrynolitycznie leczono 731 chorych, a w 2010 roku – 1300. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła w obu analizowanych okresach tyle samo, tj. 11,9%, i nie odbiegała od podobnych danych z piśmiennictwa dotyczącego Stanów Zjednoczonych, gdzie wynosiła ona 12,6% [6]. Ze względu na charakter danych NFZ (trudności z wyliczeniem liczby pacjentów z udarem niedokrwiennym łącznie) nie można dokładnie oszacować, jaki odsetek chorych jest leczony fibrynolitycznie. Wydaje się on w roku 2010 mniejszy niż 2%. Dla przykładu można podać, że według jednego z rejestrów niemieckich (Register of Northwestern Germany) w roku 2009 leczono fibrynolitycznie 11,7% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu [7], natomiast w południowej Australii szacuje się, że takie leczenie (w latach 2007-2009) otrzymywało mniej niż 2% pacjentów [8]. Na zakończenie podam jeszcze jedną

wartość – finansowanie leczenia udaru mózgu w Polsce w ramach procedury JGP A51 (leczenie fibrynolityczne) wynosi 242 punkty, co stanowi nieco ponad 12 000 złotych, a chory musi leżeć w szpitalu co najmniej 7 dni. W latach 2000-2006 mediana kosztu leczenia szpitalnego takiego pacjenta (leczonego fibrynolitycznie) w Stanach Zjednoczonych wynosiła 33 592 dolarów amerykańskich, a mediana czasu hospitalizacji 6 dni [6].

Piśmiennictwo

1. Mandava P, Thiagarajan P, Kent TA. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute ischaemic stroke: current status and future directions. *Drugs* 2008; 68(8): 1019-28.
2. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431): 331-7.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1317-29.
4. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40: 2945-2948.
5. Alshekhlee A, Mohammadi A, Mehta S, et al. Is thrombolysis safe in the elderly?: analysis of a national database. *Stroke* 2010; 41(10): 2259-64.
6. Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, et al. Impact of the Extended Thrombolysis Time Window on the Proportion of Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator-Treated Stroke Patients and on Door-to-Needle Time. *Stroke* 2011; 42(10): 2838-43.
7. Leyden JM, Chong WK, et al. A population-based study of thrombolysis for acute stroke in South Australia. *Med J Aust* 2011; 194(3): 111-5.