

Jak unikać wewnątrzszpitalnego opóźnienia w rozpoczynaniu leczenia trombolitycznego oraz efektu trzech godzin u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu?

Martin Köhrmann, Peter D. Schellinger, Lorenz Breuer, Maike Dohrn, Joji B. Kuramatsu, Christian Blinzler, Stefan Schwab, Hagen B. Huttner

Department of Neurology,
University Hospital of Erlangen,
Erlangen, Niemcy

Adres do korespondencji:
Martin Köhrmann,
Neurologische
Universitätsklinik,
Schwabachanlage 6,
D-91054 Erlangen, Germany.

e-mail: martin.koehrmann@
uk-erlangen.de

Int J Stroke
2022; 6: 493-497

Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (3): 9-15

SŁOWA KLUCZOWE: leczenie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu, czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego, rt-PA, zespół udarowy, leczenie trombolityczne

CEL: Skuteczność leczenia trombolitycznego pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu jest tym większa, im szybciej zostanie ono wdrożone. Opóźnienia związane z postępowaniem od chwili przyjęcia pacjenta do szpitala stanowią możliwą do usunięcia przyczynę wydłużenia czasu od zachorowania do rozpoczęcia leczenia. Paradoksalnie, wyniki badań wykazały, że czas od przyjęcia chorego do szpitala do wdrożenia leczenia jest tym dłuższy, im wcześniej pacjent dociera do ośrodka leczącego (tzw. efekt trzech godzin).

ZAŁOŻENIA: Autorzy założyli, że zastosowanie wystandaryzowanej procedury związanej z leczeniem trombolitycznym w ramach specjalistycznej sali intensywnego nadzoru neurologicznego może zminimalizować opóźnienia czasowe w okresie szpitalnym i wyeliminować efekt trzech godzin.

METODY: Przeprowadzono analizę czasu od wystąpienia objawów udaru do przyjęcia pacjenta do szpitala oraz od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia u 246 kolejno hospitalizowanych pacjentów z udarem mózgu, leczonych trombolitycznie. W badaniu oceniano skuteczność stosowania wystandaryzowanego protokołu, opracowanego w celu zminimalizowania opóźnień w rozpoczynaniu leczenia w okresie szpitalnym, z udziałem zespołu udarowego w ramach sali intensywnego nadzoru neurologicznego. Badano zależność między czasem od zachorowania do przyjęcia pacjenta do szpitala a czasem od przyjęcia do szpitala do wdrożenia leczenia, jak również różnice dotyczące szybkości rozpoczynania leczenia w zależności od tego, czy pacjent był przyjmowany do szpitala w ciągu dnia czy w godzinach nocnych oraz w dni powszednie lub wolne od pracy. Wyniki leczenia, częstość występowania objawowego krwotoku śródmózgowego oraz śmiertelność porównywano z wynikami zamieszczonymi w rejestrze SITS-MOST.

WYNIKI: Mediana czasu od przyjęcia pacjenta do szpitala do wdrożenia leczenia wynosiła w badaniu autorów 25 minut, natomiast w rejestrze SITS-MOST – 68 minut. Nie stwierdzono zależności między tym czasem a czasem od zachorowania do przyjęcia chorego do szpitala

Jak unikać opóźnień w leczeniu trombolitycznym?

(współczynnik korelacji Pearsona $r=-0,097$, $p=0,13$), a czas od przyjęcia do rozpoczęcia leczenia u pacjentów, którzy przybyli do szpitala w ciągu 90 minut od wystąpienia objawów udaru, oraz u tych, którzy zostali przyjęci w ciągu 90-180 minut, był porównywalny. Prowadzenie leczenia w dni wolne i w nocy nie przyczyniło się do istotnych opóźnień w leczeniu w okresie szpitalnym. Parametry dotyczące wyników i bezpieczeństwa leczenia były podobne do przedstawionych w rejestrze SITS-MOST.

PODSUMOWANIE: Przestrzeganie wystandaryzowanego i starannie monitorowanego protokołu leczenia trombolitycznego przez wyspecjalizowany zespół udarowy w ramach sali intensywnej opieki neurologicznej pozwala zminimalizować opóźnienia w rozpoczęciu leczenia w okresie szpitalnym. Skraca również czas od przyjęcia chorego do szpitala do momentu podania leku niezależnie od czasu, w jakim przybył on do ośrodka leczącego, jak również od pory dnia i tygodnia.

Wprowadzenie

W ostrym udarze niedokrwiennym mózgu, jeżeli nie dojdzie do reperfuzji, w ciągu minut i godzin początkowo uszkodzenie o charakterze czynnościowym przekształca się w ognisko zawałowe, które następnie ulega stopniowemu powiększeniu. Oceniono, że w przebiegu tego procesu z każdą minutą zniszczeniu ulegają dwa miliony neuronów.¹ Dlatego czas, jaki upływa od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia reperfuzyjnego, jest kluczowym czynnikiem rokowniczym skuteczności terapii. Rezultaty łącznej analizy wyników badań sugerują stały spadek skuteczności dożylnego leczenia trombolitycznego, od ilorazu szans do korzyści, wynoszących 2,8 w ciągu pierwszych 90 minut od zachorowania, przez 1,55 dla czasu wynoszącego 90-180 minut, do 1,4 dla 4,5 godzin.² Ta ostatnia wartość została niedawno potwierdzona w badaniu ECASS-3.³ Obserwacje te wskazują, że nawet przy zalecanym 3-godzinnym (obecnie 4,5-godzinnym – przyp. tłum.) oknie czasowym, leczenie należy rozpoczynać tak szybko, jak to możliwe. Na czas, jaki upływa od wystąpienia objawów do momentu wdrożenia leczenia, składają się dwa okresy: pierwszy, od zachorowania do przyjęcia pacjenta do szpitala (onset-to-door, OTD) oraz drugi, od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (door-to-needle time, DTN). Podczas gdy pierwszy z nich często zależy od sytuacji pacjenta i okoliczności wystąpienia udaru i można na niego wpłynąć jedynie częściowo, przez powszechną edukację i szkolenie służb ratowniczych,⁴ za drugi bezpośrednią odpowiedzialność ponoszą lekarze, sprawujący opiekę nad pacjentem w szpitalu. Często w szpitalu dochodzi do opóźnień, których można było uniknąć, niestety nie jest nawet spełniane zalecane przez National Institute of Neurological

Disorders and Stroke (NINDS) kryterium czasu od przyjęcia do rozpoczęcia leczenia, wynoszące 60 minut.⁵

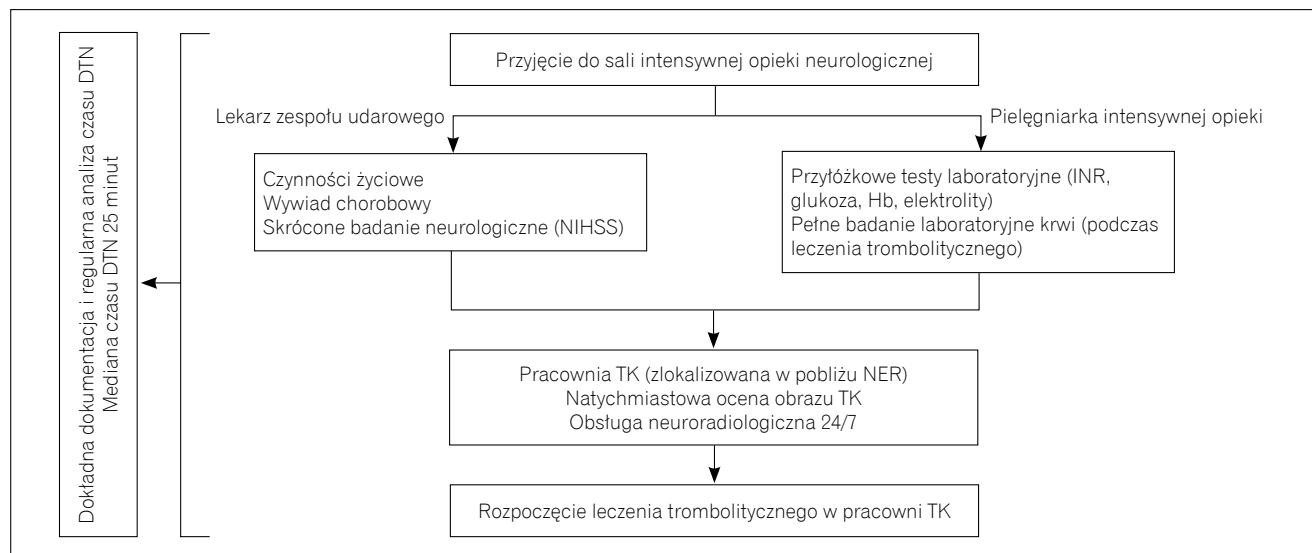
Ponadto u ponad 10 000 pacjentów leczonych trombolitycznie, pochodzących z różnych grup badanych,⁶⁻⁹ zaobserwowano tzw. efekt trzech godzin – zjawisko, polegające na wydłużeniu czasu DTN u pacjentów, przyjmowanych bardzo szybko do szpitala, w porównaniu do chorych, którzy są przyjmowani tuż przed granicą trzech godzin. Przy możliwym rozciągnięciu okna czasowego do 4,5 godzin, jak w badaniu ECASS-3, ryzyko opóźnienia zwiększało się.³

Hipoteza: Autorzy wysunęli przypuszczenie, że stosowanie wystandaryzowanej i stale monitorowanej procedury leczenia trombolitycznego w ramach sali intensywnej opieki neurologicznej (neurological emergency room, NER), z udziałem wyspecjalizowanego zespołu udarowego, może zminimalizować opóźnienia w okresie szpitalnym i wyeliminować efekt trzech godzin.

Metody

PROCEDURY DOTYCZĄCE NAGŁYCH PRZYPADKÓW I PROTOKÓŁ LECZENIA TROMBOLITYCZNEGO

Klinika Neurologii znajduje się w specjalistycznym szpitalu uniwersyteckim, w którym znajdują się wszystkie pododdziały neurokliniczne (neurologia, neurochirurgia, neuroradiologia interwencyjna i psychiatria). W 2006 roku w szpitalu utworzono specjalną sekcję udarową (Erlangen Stroke Service). Powstał wówczas wyspecjalizowany zespół udarowy i ratowniczy, w skład którego wchodził lekarz prowadzący (neurolog specjalizujący się w leczeniu udaru) i 10 rezydentów specjalizujących się w neurologii. Zespół pracuje w sali intensywnej opieki neurologicznej, oddzielonej od sal intensywnej opieki chirurgicznej i internistycznej, oraz na 14-łóżkowym oddziale udarowym, funkcjonującym w systemie pracy 24/7. Do sali intensywnej opieki neurologicznej przyjmowani są pacjenci ze wszystkimi nagłymi stanami neurologicznymi (np. napadami padaczkowymi, udarami mózgu) z rejonu zamieszkanego przez 500 000 osób. Służby ratunkowe transportują wszystkich pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu bezpośrednio do NER i jeżeli to możliwe, przekazują wcześniej zespołowi udarowemu informacje na temat objawów występujących u chorego, czasu ich wystąpienia i okoliczności zachorowania. Celem opracowanego specjalistycznego protokołu leczenia trombolitycznego jest przede wszystkim unikanie opóźnień we wdrażaniu leczenia (ryc. 1). Przy przyjęciu wykonywane są przyłóżkowe testy, oceniające wskaźnik krzepnięcia INR (Coagu-Check, Roche), jak również stężenie hemoglobiny, glukozy i elektrolitów, umożliwiające uzyskanie wyników natychmiast (<1 min). Wyniki pozostałych podstawowych badań laboratoryjnych (np. morfologii krwi, pełnego koagulogramu, aktywności enzymów wątrobowych) są uzyskiwane w trakcie leczenia trombolitycznego. Jeśli nie ma wskazań, dodatkowe



RYCINA 1. Protokół leczenia trombolitycznego.

testy diagnostyczne nie są wykonywane. Podczas zbierania wywiadu lekarze koncentrują się głównie na wykryciu potencjalnych przeciwwskazań do leczenia, następnie przeprowadzają standardowe badanie neurologiczne, obejmujące ocenę stanu pacjenta w skali NIHSS. Wszyscy lekarze wchodzący w skład zespołu udarowego posiadają certyfikat umiejętności przeprowadzania oceny stanu neurologicznego w skali NIHSS (certyfikat American Heart Association, <http://learn.heart.org>). Dostępna w systemie 24/7 pracownia badań neuroobrazowych, wyposażona w tomograf komputerowy (TK) i dwa urządzenia rezonansu magnetycznego (MR) i obsługiwana przez neuroradiologa, umieszczona jest bezpośrednio obok sali intensywnej opieki neurologicznej, przy czym w chwili przyjęcia pacjenta potencjalnie kwalifikującego się do leczenia trombolitycznego personel pracowni jest informowany o potrzebie pozostawania w gotowości i zapewnienia dostępności tomografu. W ciągu trzech godzin od zachorowania (po opublikowaniu wyników badania ECASS-3 czas ten wydłużono do 4,5 godziny)³ u pacjenta wykonywane jest jednofazowe badanie tomografii komputerowej, a po wykluczeniu klinicznych i neuroradiologicznych przeciwwskazań, rezydent i (lub) lekarz prowadzący podejmuje decyzję o natychmiastowym wdrożeniu leczenia trombolitycznego (gdy pacjent przebywa jeszcze w urządzeniu do TK). Czas od przyjęcia chorego do szpitala do podania leku jest starannie notowany i ściśle monitorowany przez cały zespół, a także regularnie omawiany podczas obchodów.

WYBÓR PACJENTÓW I GROMADZENIE DANYCH

Informacje na temat wszystkich pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych w ośrodku autorów są prospektywnie umieszczane w bazie danych Erlangen Stroke and Thrombolysis, która obejmuje podstawowe parametry

demograficzne oraz informacje kliniczne i neuroradiologiczne dotyczące udaru.¹⁰ Zawiera również dane o czasie OTD i DNT. Dla porównania z innymi badaniami, dotyczącymi standardowego dożylnego leczenia trombolitycznego, aktualna analiza obejmuje wszystkich pacjentów leczonych od kwietnia 2006 roku do kwietnia 2009 roku za pomocą rt-PA na podstawie wyników badania tomograficznego w ciągu trzech godzin od wystąpienia objawów udaru. Ponadto autorzy analizowali zależność między czasem DTN a OTD, a także porę podania leku (noc *vs* dzień i dzień powszedni *vs* dni wolne). Noc definiowano jako czas między godziną 22:00 a 06:00, przy uwzględnieniu stałego systemu zmianowego. Dni wolne obejmowały czas od godziny 0:00 w sobotę do godziny 24:00 w niedzielę. Objawowy krwotok śródmózgowy definiowano według kryteriów SITS-MOST.¹¹ Wynik leczenia stanowił część oceny standardowej bazy danych z użyciem zmodyfikowanej skali Rankina (modified Rankin Score, mRS) po 90 dniach od zachorowania i był określany jako korzystny (0-2 punkty w skali mRS lub powrót do stanu neurologicznego sprzed udaru) i niekorzystny (>2 punktów w skali mRS), zgodnie z zasadą oceny funkcjonalnego punktu końcowego stosowaną w rejestrze SITS-MOST.¹¹

ANALIZA STATYSTYCZNA

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania STATVIEW (Statview 5.0, SAS, Cary, NC, USA, <http://www.statview.com>). Prawidłowość danych, wyrażanych jako mediana i rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range, IQR), sprawdzano za pomocą testu Kolmogorova-Smirnowa. W celu oceny zależności między czasem OTD i DTN obliczono współczynnik korelacji Pearsona. Natomiast

Jak unikać opóźnień w leczeniu trombolitycznym?

TABELA 1. CECHY DEMOGRAFICZNE, OCENA WYNIKÓW I BEZPIECZEŃSTWA LECZENIA

Początkowa charakterystyka	Wszyscy pacjenci (n=246)	SITS-MOST (n=6483)*	p†
Wiek, mediana (IQR) (lata)	73,5 (63-80)	68 (59-75)	
Osoby >80 r.ż., (%)	61 (25)	0 (0)	
Płeć, kobiety (%)	42	39,8	
Czynniki ryzyka (%)			
Nadciśnienie tętnicze	84%	58,7%	
Hipercholesteolemia	57%	34,8%	
Cukrzyca	36%	16%	
Choroba niedokrwienna serca	24%	BD	
Migotanie przedsionków	36%	23,9%	
Temperatura ciała przy przyjęciu, średnia (SD) (°C)	36,9 (±0,6)	BD	
Glikemia przy przyjęciu, mediana (IQR) (mg/dl)	111 (97-139)	115 (101-139)	
Stężenie cholesterolu przy przyjęciu, średnia (SD) (mg/dl)	197 (±46)	BD	
Skurczowe ciśnienie krwi przy przyjęciu, mediana (IQR)	160 (145-177)	150 (137-166)	
Rozkurczowe ciśnienie krwi przy przyjęciu, mediana (IQR)	89 (80-100)	81 (74-90)	
Punktacja w skali NIHSS przy przyjęciu, mediana (IQR)	9 (5-14)	12 (8-17)	
Zwrotne punkty czasowe			
OTD, średnia (SD) (min)	79 (±36)	68 (BD)	
Mediana (IQR) (min)	72,5 (52-99)	BD	
DTN, średnia (SD) (min)	29 (±16)	68 (±30)	
Mediana (IQR) (min)	25 (18-35)	BD	
OTT, średnia (SD) (min)	108 (±38)	136 (±33)	
Bezpieczeństwo i wyniki leczenia			
Całkowita śmiertelność	10,9%	11,3%	0,89
Objawowy krwotok śródmózgowy‡	2,1%	1,7%	0,66
Korzystny wynik leczenia po 90 dniach	54,5%	54,8%	0,92

* Wahlgren i wsp.¹¹

† Test χ^2 .

‡ Według definicji SITS-MOST.

IQR (interquartile range) – rozstęp międzykwartyłowy, BD – brak danych. Wartości wpisane pogrubioną czcionką: istotne klinicznie i różniące się między obiema grupami.

przy analizie zależności między czasem DTN a porą leczenia (noc vs dzień i dni wolne vs dzień powszedni) stosowano test U Manna-Whitneya. We wszystkich analizach wyniki uznawano za istotne przy $p \leq 0,05$ w testach dwustronnych.

Wyniki

POCZĄTKOWA CHARAKTERYSTYKA, CZAS OTD I DTN

W badaniu wzięło udział 246 pacjentów. Mediana wieku uczestników wynosiła 73,5 roku (IQR 63-80), 60 osób (24%) przekroczyło 80 rok życia, 43% badanych stanowiły kobiety, mediana punktacji w skali NIHSS przy przyjęciu do szpitala

wynosiła 9 (IQR 5-14). U 3 pacjentów w trakcie hospitalizacji rozpoznano objawy imitujące udar mózgu (obwodowe porażenie nerwu twarzowego, ogólne osłabienie, migrena z aurą, częściowe napady padaczkowe z następowym niedowładem połowicznym). Mediana czasu OTD wynosiła 72,5 minuty (IQR 52-99 minut), przy czym 172 z 246 chorych (70%) dotarło do szpitala w ciągu 90 minut od wystąpienia objawów udaru. Mediana czasu DTN wynosiła 25 minut (IQR 18-35 minut) (tab. 1). W dni wolne leczono 57 z 246 pacjentów, a 37 (15%) w godzinach nocnych (tab. 2).

WYNIKI I BEZPIECZEŃSTWO LECZENIA

Całkowita śmiertelność w ciągu 90 dni od zachorowania wynosiła 10,9%. U 5 pacjentów wystąpił objawowy krwotok

TABELA 2. CZAS DTN W ZALEŻNOŚCI OD CZASU ROZPOCZĘCIA LECZENIA (TEST U MANNA-WHITNEYA)

	Tak	Nie	p
Leczenie w dni wolne: mediana (IQR) (min)	28 (23-37)	25 (18-34)	0,08
Leczenie w nocy: mediana (IQR) (min)	29,5 (24-37)	25 (18-35)	0,17
Leczenie pacjentów, dla których czas OTD wynosił <90 min: mediana (IQR) (min)	25 (19-35)	25,5 (14-33)	0,33

IQR – rozstęp międzykwartyłowy, OTD – czas od zachorowania do przyjęcia do szpitala.

śródmózgowy (symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH) (2,1%, sICH według definicji SITS-MOST),¹¹ a u 54,4% osiągnięto korzystny wynik leczenia (0-2 punkty w skali mRS). Żaden z tych wyników ani parametrów bezpieczeństwa nie różnił się statystycznie od wyników uzyskanych w badaniu SITS-MOST (tab. 1).¹¹

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY CZASEM DTN A OTD I PORĄ LECZENIA

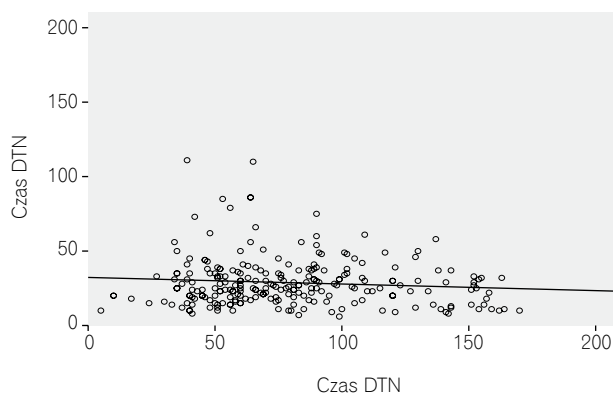
Nie stwierdzono istotnej zależności między czasem OTD a DTN (współczynnik korelacji Pearsona $r=-0,097$, $p=0,13$, ryc. 2). Ponadto czas DTN nie różnił się wśród pacjentów, którzy przybyli do szpitala w ciągu 90 minut od wystąpienia udaru. Mediana czasu DTN u tych chorych wynosiła 25 minut vs 25,5 minuty u osób, które dotarły do szpitala w oknie czasowym 90-180 minut ($p=0,33$).

Pora leczenia, zarówno w dni wolne, jak i w nocy, nie wpływała istotnie na długość DTN. Mediana DTN w przypadku pacjentów leczonych w weekend wynosiła 28 minut, a w dni powszednie – 25 minut ($p=0,08$), natomiast u chorych leczonych w nocy – 29,5 minuty, a w ciągu dnia 25 minut ($p=0,17$, tab. 1).

Omówienie

Skuteczność leczenia trombolitycznego zależy głównie od czasu jego włączenia. Zależność ta została wykazana dla zalecanego 3-godzinowego okna czasowego i jest szczególnie wyraźna w pierwszych godzinach, chociaż niewiele jest danych klinicznych na temat leczenia w pierwszej godzinie od zachorowania.² Czas do podania leku można podzielić na dwa etapy: pierwszy to czas do przyjęcia do szpitala (OTD), a drugi to okres od przyjęcia do rozpoczęcia leczenia. Wzrost świadomości społecznej i programy edukacyjne wpłynęły na poprawę parametru OTD,⁴ jednak często ten cenny czas jest tracony w szpitalu ze względu na możliwe do uniknięcia problemy organizacyjne.

Wyniki poprzednich badań wykazały, że reorganizacja służb ratunkowych w zakresie pomocy osobom z ostrym udarem mózgu wpłynęła na poprawę częstości stosowania leczenia trombolitycznego i skrócenie czasu do jego rozpoczęcia.^{7,12,13} Do algorytmu opracowanego przez autorów wprowadzono trzy główne punkty. Po pierwsze, pracownia



RYCINA 2. Zależność między czasem OTD a DTN: nie stwierdzono istotnej korelacji między tymi parametrami (współczynnik korelacji Pearsona $r=-0,097$, $p=0,13$). OTD – czas od zachorowania do przyjęcia do szpitala, DTN – czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia.

badania neuroradiologicznych zlokalizowana jest w pobliżu sali intensywnej opieki neurologicznej i została wyposażona w tomograf komputerowy oraz aparat do badania rezonansu magnetycznego, które są dostępne przez całą dobę 7 dni w tygodniu. Eliminuje to opóźnienie związane z transportem lub oczekiwaniem na możliwość wykonania badania obrazowego mózgu.¹² Po drugie, decyzję o włączeniu leczenia podejmuje specjalistyczny zespół, złożony głównie z rezydentów specjalizujących się w leczeniu udarów mózgu, pracujących w trybie ostrodyżurkowym.¹³ Po trzecie, w ośrodku autorów stosowany jest przyspieszony algorytm postępowania związany z leczeniem, polegający na rozpoczynaniu podawania rt-PA jeszcze w pracowni tomografii komputerowej. Pozwala to uniknąć opóźnień związanych z wykonywaniem dodatkowych badań, takich jak np. test na obecność krwi utajonej w kale.⁷ Ponadto protokół postępowania obejmuje dwa ważne aspekty: (1) wynik badania parametrów krzepnięcia, takich jak wskaźnik INR, dostępny jest natychmiast dzięki wykorzystaniu przyłóżkowego aparatu do badania, co skraca opóźnienie w rozpoczęciu leczenia,¹⁴ (2) lekarz leczący prowadzi skrupulatną dokumentację, dotyczącą głównych parametrów czasowych (w tym czas DTN), a uzyskane wyniki są stale monitorowane, analizowane i omawiane przez zespół

Jak unikać opóźnień w leczeniu trombolitycznym?

udarowy. Połączenie wszystkich wymienionych punktów pozwoliło na jeszcze większe skrócenie czasu DTN niż przedstawione w wyżej przytoczonych badaniach.^{7,12-14} Mediana czasu DTN, wynosząca w badaniu autorów 25 minut, jest mniejsza od odnotowanej w rejestrze SITS-MOST, w którym wynosiła godzinę i 8 minut,¹¹ jak również od wartości wzorcowej 60 minut, zalecanej przez NINDS.⁵ Nawet w przypadku pacjentów, którzy dotarli do szpitala o 11 minut później niż uczestnicy badania SITS-MOST (średni czas OTD 79 minut w badaniu autorów *vs* 68 minut w badaniu SITS-MOST), otrzymywali oni leczenie o prawie pół godziny wcześniej (czas do rozpoczęcia leczenia 108 *vs* 136 minut).

W celu oceny przydatności wystandaryzowanego protokołu autorzy oceniali, czy w dni wolne i w nocy dochodzi do opóźnień w rozpoczęciu leczenia, ponieważ, zgodnie z wynikami wcześniejszych badań, czynniki te wpływały niekorzystnie na jakość opieki nad pacjentem z udarem mózgu i wyniki leczenia.^{15,16} W badaniu autorów leczenie w dni wolne lub w nocy nie miało istotnego wpływu na długość czasu DTN.

Na podstawie wcześniejszych badań z udziałem dużych grup chorych leczonych trombolitycznie z powodu udaru niedokrwiennego mózgu wykazano istnienie tzw. efektu trzech godzin,⁶⁻⁹ który polega na tym, że im wcześniej w 3-godzinym oknie czasowym, pacjent jest przyjmowany do szpitala, tym później lekarz rozpoczyna u niego leczenie trombolityczne. Przyczynę tej odwrotnej zależności przypisuje się efektowi psychologicznemu, w którym lekarz ma poczucie, że nie musi się spieszyć, aby zdążyć z rozpoczęciem leczenia w zalecanym 3-godzinym oknie czasowym.⁶⁻⁸ Zjawisko to zostało po raz pierwszy opisane w badaniu STARS (Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke), w którym każde 30-minutowe opóźnienie w przybyciu do szpitala wiązało się ze skróceniem czasu od przyjęcia do rozpoczęcia wlewu rt-PA o 15 minut (współczynnik regresji Manna-Whitneya -0,56, $p < 0,001$).⁶ Ten sam efekt wykazano ostatnio w doniesieniu dotyczącym ponad 10 000 leczonych trombolitycznie pacjentów zarejestrowanych w bazie danych Get with the Guidelines-Stroke Database. W tym przypadku również obserwowano odwrotną zależność między czasem OTD a DTN ($r = -0,3$), a czas rozpoczęcia leczenia był wyraźnie dłuższy u chorych, którzy dotarli do szpitala w ciągu pierwszej godziny od wystąpienia objawów udaru niż u tych, którzy dotarli do niego później.⁹

Autorzy wykazali możliwość wyeliminowania tego efektu przez poprawę organizacji pracy oraz prowadzenie szczegółowej dokumentacji i analizy czasu DTN. Jest to szczególnie istotne, ponieważ po opublikowaniu wyników badania ECASS-3,³ dopuszczalny czas rozpoczęcia leczenia trombolitycznego wydłużył się do 4,5 godzin.

W odniesieniu do bezpieczeństwa i wyników leczenia autorzy nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w porównaniu z wynikami badania SITS-MOST. Co ważne, nie obserwowali ani wzrostu częstości występowania objawowego krwotoku śródmózgowego, ani wzrostu śmiertelności,

co świadczy o tym, że zastosowanie szybszego protokołu postępowania i skrócenie czasu do wdrożenia leczenia nie było osiągnięte kosztem zwiększenia częstości występowania powikłań. Częstość występowania korzystnego wyniku leczenia była w obu badaniach podobna. Z uwagi na różnice dotyczące początkowej charakterystyki badanych populacji, bezpośrednie porównywanie wyników leczenia i parametrów bezpieczeństwa między badaniem autorów a badaniem SITS-MOST musi być jednak prowadzone z ostrożnością. Z drugiej strony, obserwowana początkowa punktacja w skali NIHSS w grupie badanej przez autorów jest znacznie niższa (mediana punktacji w skali NIHSS 9 *vs* 12 punktów). Ponieważ ciężkość objawów udaru jest jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego, mogło to być przyczyną mniejszej częstości występowania powikłań krwotocznych.¹⁷ Z drugiej strony, w przeciwieństwie do badania SITS-MOST, w badaniu autorów udział wzięli pacjenci w wieku powyżej 80 lat, którzy stanowili 25% badanych. W rezultacie łączny wiek badanej przez autorów populacji był znacznie wyższy (mediana wieku 73,5 roku *vs* 68 lat). Ponieważ wiek stanowi równie istotny czynnik predykcyjny,¹⁷ może to równoważyć wpływ mniej nasilonych objawów udaru na występowanie powikłań krwotocznych. Autorzy nie zdołali wykazać ani poprawy wyników leczenia związanych z rozpoczęciem leczenia o 30 minut wcześniej niż w badaniu SITS-MOST, ani ich poprawy związanej z wcześniejszym leczeniem w badanej grupie. Jak jednak wykazały obie łączne analizy dużych badań klinicznych, a także rozważania dotyczące patofizjologii, ta oszczędność czasu przełożyłaby się prawdopodobnie na lepszy wynik leczenia większej liczby pacjentów.²

Głównym ograniczeniem opisywanego badania jest to, że zespół leczenia udaru został utworzony niedawno, bo w 2006 roku. Dlatego nie było możliwe bezpośrednie porównanie jego działania z dotychczasowymi rozwiązaniami organizacyjnymi. Ponadto, ze względu na zastosowanie zupełnie nowego protokołu oraz to, że zmiany w istniejącym protokole nie zostały wprowadzone stopniowo, nie można określić jednego elementu działania, który pomaga przyspieszyć całą procedurę. To pozwala na porównanie ostatecznej długości czasu DTN jedynie z doniesieniami przedstawionymi w dotychczas opublikowanym piśmiennictwie. Nie wpływa to jednak na główny wniosek pracy, że dokładna struktura organizacyjna pomaga wystandaryzować długość czasu DTN, niezależnie od czasu OTD i czasu rozpoczęcia leczenia.

Podsumowanie

Wykazane na podstawie oceny leczenia ponad 10 000 pacjentów z różnych grup badawczych istnienie tzw. efektu trzech godzin jest jednym z najlepiej udokumentowanych błędów proceduralnych związanych z leczeniem trombolitycznym. Biorąc pod uwagę wydłużenie okna czasowego leczenia

z użyciem t-PA do 4,5 godzin, istotne jest, aby rozpoczynać leczenie tak szybko, jak to możliwe dzięki unikaniu wszelkich opóźnień. Stąd konieczne jest ściśle monitorowanie długości czasu DTN i częstości występowania objawowego krwotoku śródmózgowego, eliminowanie pomyłek organizacyjnych i stałe dążenie lekarzy do możliwie jak najszybszego rozpoczęcia leczenia.

Konflikt interesów: P.D.S., M.K., H.B.H. i S.S. otrzymali granty na pokrycie kosztów podróży. S.S. i P.D.S. są członkami komisji doradczej i otrzymali honoraria za wygłoszenie wykładu od firmy Boehringer Ingelheim, producenta leku t-PA.

Finansowanie: Przedstawione badanie nie było finansowane.

Copyright © 2011, 2012 International Journal of Stroke. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENICTWO

- Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006; 37:263–6.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2009; 373:1695–703.
- 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.
- Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992; 23:352–6.
- Marler J, Jones P, Emr M. Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke: Proceeding of a National Symposium. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997.
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. 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.
- Sattin JA, Olson SE, Liu L, Raman R, Lyden PD. An expedited code stroke protocol is feasible and safe. *Stroke* 2006; 37:2935–9.
- Izenberg A, Silver F, Hillmet al. Earlier hospital arrival in acute stroke is associated with delayed tPA administration. Abstract, AAN 2009, Seattle, 2009:S04.006.
- Saver JL, Smith EE, Fonarow GC et al. The “golden hour” and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in 430,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke* 2010; 41:1431–9.
- Kohrmann M, Nowe T, Huttner HB et al. Safety and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:160–6.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos 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.
- Lindsberg PJ, Happpola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006; 67:334–6.
- Ford AL, Connor LT, Tan DK, Williams JA, Lee JM, Nassief AM. Resident-based acute stroke protocol is expeditious and safe. *Stroke* 2009; 40:1512–4.
- Rizos T, Herweh C, Jenetzky E et al. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 2009; 40: 3547–51.
- Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V. Weekends: a dangerous time for having a stroke? *Stroke* 2007; 38:1211–5.
- Jauss M, Oertel W, Allendoerfer J, Misselwitz B, Hamer H. Bias in request for medical care and impact on outcomedeuring office and nonoffice hours in stroke patients. *Eur J Neurol* 2009; 16:1165–7.
- Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39:3316–22.
- Baumgartner C. Pre-surgical evaluation for epilepsy-European Standards. *Euro J Neurol* 2000; 7: 119-22.
- Henriksen O. Epilepsy surgery. What is need from a neurological point of view. *Acta Neurol Scand* 1994; 152:190-191.
- Schmidt D. Medical intractability in partial epilepsies. In: Luders HO (red.). *Epilepsy surgery*. New York, Raven Press 1991.
- Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 338-342.
- Engel J. Finally, a randomized, controlled trial of epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2001; 34: 365-366.
- National Institutes of Health Consensus Conference: surgery for epilepsy. *JAMA* 1990; 264: 729-733.
- Engel J. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol* 1999; 56: 1338-1341.
- Devlin AM, Cross JH, Harkness W, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy In childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126(3): 556-566.
- Wiebe S. Brain surgery for epilepsy. *Lancet* 2003; 362: 48-49.
- Engel J. Jr., Casino GD, Shields WD. Surgically remediable syndromes. In: *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Engel J Jr, Pedley TA (red.). Wolters Kuwer 2008; p. 1761-69.
- Löscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6:591-602.
- Burgerman RS, Sperling MS, French JA, et al. Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobe seizures: neurodiagnostic findings and surgical outcome. *Epilepsia* 1995; 36: 662-670.
- Casino GD, Boon PAJM, Fish DR. Surgically remediable lesional syndromes. In: Engel J Jr. (red.). *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd edition. New York, Raven Press 1993; p. 77-86.
- Unbrosetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with Rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia* 1990; 31: 802-880.
- Kivity S, Lerman P. Stormy onset with prolonged loss of consciousness in benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 5: 45-48.
- Apovilla G, Beccaria F. Benign partial epilepsy In infanci and Elary childhood with verte spikes and waves Turing Steep: a New epileptic form. *Brain Dev* 2000; 22: 93-99.
- Alarcón G, Valentín A, Watt C, et al. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 474-480.
- Delgado-Escuseta AV, Walsh GO. Type I complex partial seizures of hippocampal origin: excellent results of anterior temporal lobectomy. *Neurology* 1985; 35: 154.
- Ebner A. Preoperative Evaluation In Epilepsy Surgery: Some Principal Considerations. In: Luders HO, Comair Y G. *Epilepsy surgery*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001; p 177-183.
- Silfvenius H. Latest advances in epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand* 1995; 16: 11-16.
- Engel J Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. *Neurology* 1993; 43: 1612-17.
- Shovron SD, Perucca E, Engel J. *The treatment of epilepsy* 3rd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2009