

Czy leczenie trombolityczne u osób starszych jest bezpieczne?

Analiza ogólnokrajowej bazy danych

Amer Alshekhlee, MD,¹ MSc, Afshin Mohammadi, MD,² Sonal Mehta, MD,² Randall C. Edgell, MD,¹ Nirav Vora, MD,¹ Eli Feen, MD,¹ Sushant Kale, MD,¹ Zaid A. Shakir, MD,² Salvador Cruz-Flores, MD, MPH¹

¹ Souers Stroke Institute,
Department of Neurology,
St Louis University, St Louis,
Stany Zjednoczone

² Neurologic Institutes,
University Hospitals Case
Medical Center, Case Western
Reserve University, Cleveland,
Ohio, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Amer Alshekhlee, MD
Souers Stroke Institute,
Department of Neurology and
Psychiatry, St Louis University,
1438 S Grand Blvd, St Louis,
MO 63104

e-mail: aalshekh@slu.edu

Stroke 2010; 41: 2259-2264

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (3): 15-21

ZAŁOŻENIE I CEL BADANIA: Leczenie trombolityczne ostrego udaru niedokrwiennego mózgu jest rzadko stosowane u osób w podeszłym wieku.

METODY: W przedstawionym badaniu autorzy oceniali ryzyko związane z leczeniem trombolitycznym u osób starszych, w tym śmiertelność i częstość występowania krwawienia śródmózgowego (intracerebral hemorrhage, ICH). Pacjentów identyfikowano, przeszukując bazę danych National Inpatient Sample, obejmującą lata 2000-2006. Badane osoby podzielono na dwie grupy wiekowe: między 18 a 80 rokiem życia i powyżej 80 roku życia. W celu oceny zmiennych towarzyszących, związanych ze śmiertelnością i występowaniem krwawienia śródmózgowego w czasie hospitalizacji wykorzystano metodę wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej. Z powodu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu do szpitala przyjęto łącznie 524 997 osób, z których 143 093 (27,2%) miało ponad 80 lat. Leczenie trombolitycznie zastosowano u 7950 pacjentów, w tym u 169 osób (20,9%) powyżej 80 roku życia. U starszych pacjentów leczenie było prowadzone rzadziej niż w populacji młodszej (1,05 vs 1,72%).

WYNIKI: W całej grupie badanej śmiertelność była większa wśród osób starszych (12,80 vs 8,99%). W przypadku pacjentów leczonych trombolitycznie śmiertelność i ryzyko wystąpienia krwawienia śródmózgowego były większe u chorych powyżej 80 roku życia (odpowiednio 16,9 vs 11,5%, iloraz szans 1,56 [95% PU 1,35-1,82] i 5,73 vs 4,40%, iloraz szans 1,31 [95% PU 1,03-1,67]). W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej wykazano, że wystąpienie krwotoku śródmózgowego (iloraz szans 2,24 [95% PU 1,89-2,65]) było związane z większą śmiertelnością, ale nie ze stosowaniem leczenia trombolitycznego (iloraz szans 1,14 [95% PU 0,98-1,33]).

PODSUMOWANIE: Mimo większej śmiertelności w grupie osób w podeszłym wieku stosowanie leczenia trombolitycznego nie stanowi czynnika predykcyjnego wystąpienia zgonu, wiąże się jednak z dużym ryzykiem krwawienia śródmózgowego.

SŁOWA KLUCZOWE: powikłania, epidemiologia, tromboliza

Zaawansowany wiek jest znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, a zapadalność na tę chorobę rośnie wraz ze starzeniem się.¹⁻³ Blisko połowa wszystkich przypadków udaru dotyczy osób powyżej 70 roku życia, a 1/4 – powyżej 85 roku życia.^{4,5} Wyniki badania Oxford Vascular Study wykazały 12 razy większą zapadalność na udar u osób w wieku powyżej 85 lat w porównaniu z młodszą populacją.⁶ Podobnie według Canadian Stroke Network 1/3 Kanadyjczyków z udarem mózgu przekroczyła 80 rok życia.⁷ Udar niedokrwienny mózgu u osób w podeszłym wieku jest poważnym problemem nie tylko ze względu na większą zapadalność, ale również na związaną z nim większą niesprawność.^{2,8} Dlatego ważna jest ocena starszej populacji, zwłaszcza przy dostępności różnych metod profilaktyki i interwencji terapeutycznych. Mimo że aktualne wytyczne nie określają wieku jako kryterium wyłączenia

z leczenia trombolitycznego,⁹ jego stosowanie u osób w podeszłym wieku z udarem niedokrwinnym stało się przedmiotem dyskusji. Jest to spowodowane głównie tym, że w większości pionierskich badań randomizowanych, w tym w badaniu National Institute of Neurological Disorders and Stroke, pacjentów w podeszłym wieku wykluczano z analizy.¹⁰⁻¹⁴ Ponadto osoby starsze obciążone są większym ryzykiem wystąpienia krwawienia śródmózgowego.¹⁵ Dlatego leczenie trombolityczne, mimo największej w tej grupie wiekowej zapadalności na udar niedokrwiniowy mózgu, jest u nich stosowane rzadziej. Dostępność wytycznych postępowania i coraz większe doświadczenie lekarzy w stosowaniu leczenia trombolitycznego sprawiły, że autorzy założyli, że najprawdopodobniej rośnie rozpowszechnienie stosowania tego rodzaju leczenia u osób starszych w różnych szpitalach w Stanach Zjednoczonych.

Zamiarem autorów była ocena śmiertelności i częstości występowania krwawienia śródmózgowego w czasie hospitalizacji, które były związane z leczeniem trombolitycznym udaru niedokrwinnego mózgu u osób w podeszłym wieku. Próbowano również ocenić trendy związane ze stosowaniem leczenia trombolitycznego w tej grupie wiekowej, które mogą odzwierciedlać krzywą uczenia się lekarzy i obycie z leczeniem udaru u osób w podeszłym wieku.

Metody

National Inpatient Sample (NIS) jest administracyjną bazą danych, zawierającą informacje o 20% pacjentów przyjętych do 1000 szpitali w Stanach Zjednoczonych i utrzymywaną przez Agency for Healthcare Quality and Research. Informacje dotyczące rozpoznania i stosowanych procedur identyfikowano za pomocą kodów rozpoznania i procedur zawartych w klasyfikacji ICD-9-CM (International Classification of Disease, 9th Revision, Clinical Modification). Analizując bazę danych NIS, obejmującą lata 2000-2006, autorzy identyfikowali przyjęcia z powodu ostrego udaru mózgu za pomocą kodów zawartych w klasyfikacji ICD-9-CM: 109 (ostry incydent mózgowo-naczyniowy) i 110 (zamknięcie tętnicy w odcinku przedmózgowym) z zawałem mózgu lub bez niego.¹⁶ Czulość tej metody opartej na wyszukiwaniu kodów w identyfikowaniu hospitalizacji z powodu ostrego udaru niedokrwinnego mózgu wynosi 84%.¹⁷ Do analizy włączono jedynie pacjentów przyjmowanych w trybie pilnym. Kryteria wyłączenia obejmowały również wiek < 18 lat, niedokrwistość sierpowatokrwinkową, infekcje ośrodkowego układu nerwowego, uraz, zatrucie toksynami egzogennymi, zespół abstynencyjny, wrodzone wady ośrodkowego układu nerwowego, hipoglikemię i uszkodzenie mózgu spowodowane niedotlenieniem. W celu uniknięcia dublowania danych dotyczących tego samego pacjenta z badania wykluczono chorych kierowanych do innego szpitala. Badanie to nie wymagało zatwierdzenia przez University Hospitals Case Medical Center Institutional Review Board, ponieważ NIS jest publiczną bazą danych niezawierającą danych osobowych.

STANDARYZACJA DANYCH

Nie analizowano danych, które nie zawierały informacji na temat zgonu lub przeżycia ($n=2116$, 0,4%) oraz wieku pacjentów ($n=65$). Najczęstszą brakującą informacją było pochodzenie etniczne (24,8%), a uczestników badania sklasyfikowano do 4 kategorii (biali, czarni, Latynosi i inni). Podobny odsetek utraconych danych na temat pochodzenia etnicznego, wynikający z ich usunięcia, dotyczył poprzedniej analizy bazy NIS.¹⁶ Ze względu na różnorodność kategorii autorzy nie zarzucili zmiennej rasowej. Status socjoekonomiczny był w przybliżeniu określany na podstawie miejsca zamieszkania (założenie, że osoby o podobnym miejscu zamieszkania/kodzie pocztowym mają podobny status socjoekonomiczny – przyp. tłum.). Dane dotyczące kosztów hospitalizacji mniejszych niż 100 dolarów wynikały prawdopodobnie z pomyłki i kodowane były jako utracone. Biorąc pod uwagę górną granicę czasu trwania hospitalizacji wprowadzoną w 1992 roku, dane dotyczące długości pobytu przekraczającego 365 dni były eliminowane.

OSTRY UDAR NIEDOKRWIENNY MÓZGU – POWIKŁANIA SZPITALNE I CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Oprócz śmiertelności szpitalnej oceniano w badanej grupie główne powikłania związane z udarem: (1) krwotok śródczaszkowy (kody ICD-9-CM 431, 432 i 4329), (2) niewydolność oddechową wymagającą intubacji dotchawiczej (kod procedury 96.04), (3) zakażenie ogólnoustrojowe (lub posocznicy), w tym bakteriemie, septicemię i zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (kody ICD-9-CM 790.7, 038, 995.92 i 995.94) oraz (4) krwawienie z przewodu pokarmowego, w tym krwawe wymioty, smoliste stolce i objawy nieswoiste (kody ICD-9-CM 578, 578.0, 578.1 i 5789). Współczynnik zachorowalności Charlsona jest ukierunkowanym zbiorem punktowym obejmującym 19 różnych stanów przewlekłych. Wskaźnik ten jest uszeregowany jako niski (stany przewlekłe bez zmian nowotworowych), umiarkowany (stany przewlekłe ze zmianami nowotworowymi bez przerzutów) i wysoki (przerzuty raka i AIDS).¹⁸ Wskaźnik ten był stosowany w celu określenia wpływu chorób współistniejących na przebieg udaru.

ANALIZA STATYSTYCZNA

W celu porównania średniej i mediany zmiennych ciągłych stosowano test t-Studenta i test sumowanych rang Wilcozona. Test χ^2 lub dokładny test Fishera służył do porównania odsetek między kategoriami. Wiek został skategoryzowany w dwóch grupach – pierwszej, obejmującej pacjentów w wieku 18-80 lat, i drugiej, obejmującej chorych > 80 roku życia. W analizie jednoczynnikowej stosowano test Cochran-Mantela-Haenszela. Wieloczynnikowy model regresji logistycznej posłużył do określenia niezależnego związku istotnych zmiennych z wynikami dotyczącymi śmiertelności i występowania krwawienia śródczaszkowego w czasie hospitalizacji. W przypadku pierwszego modelu (śmiertelność wewnątrzszpitalna) stosowano następujące zmienne współistniejące: podstawowe dane demograficzne dotyczące wieku, płci, rasy i statusu

socjoekonomicznego, powikłania związane z hospitalizacją (ICH, intubacja dotchawicza, krwawienie z przewodu pokarmowego i posocznica) oraz współczynnik zachorowalności Charlsona. Te same zmienne towarzyszące z wyjątkiem ICH były analizowane w modelu drugim (wynik ICH). Istotność ustalono jako $p < 0,001$. Dla liniowego trendu pojedynczej zmiennej stosowano test Cochrańa-Armitage'a: liczba osób w podeszłym wieku, leczonych trombolitycznie w każdym roku objętym badaniem podzielona przez liczbę przyjęć do szpitala z powodu udaru, stanowiącą mianownik, czyli stosunek zabiegów trombolitycznych do przyjęć z powodu udaru w ciągu roku. Analiza była stratyfikowana według danych charakterystycznych dotyczących szpitala, w tym jego statusu dydaktycznego (szpital kliniczny lub inny niż kliniczny) i lokalizacji (miejski lub podmiejski). Trend uznawano za istotny

przy $p < 0,05$. Wszystkie testy statystyczne były przeprowadzone przy użyciu oprogramowania SAS 9.2 (SAS Institute).

Wyniki

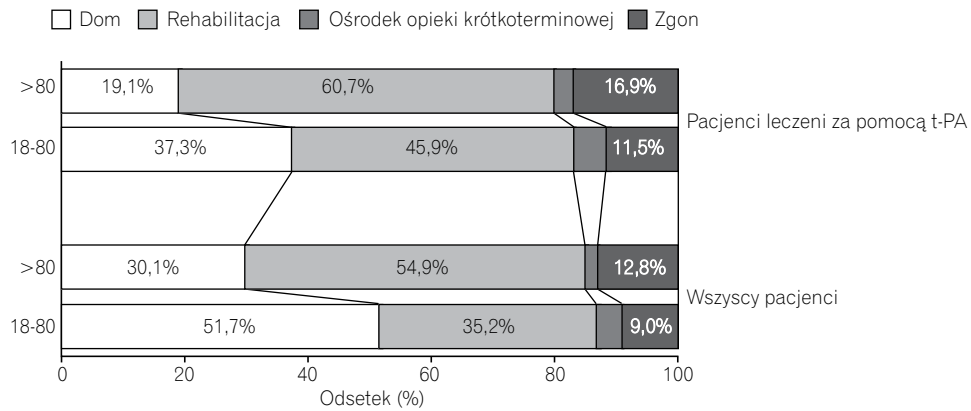
W niniejszej analizie, z powodu ostrego udaru niedokrwienego mózgu przyjęto 524 997 osób, z czego 30% ($n = 158\ 580$) miało ponad 80 lat (tab. 1 w dodatku uzupełniającym, dostępnym na stronie <http://hyper.ahajournals.org>). Średnia wieku pacjentów wynosiła 71,2 roku, zaś w populacji osób w podeszłym wieku 86,2 roku. Odsetek kobiet (66,8 vs 48,9%) i osób rasy białej (62,4 vs 50,0%) był większy wśród starszych pacjentów w porównaniu z młodszymi. Zgodnie z oczekiwaniem w 1/3 przypadków płatnikiem ubezpieczeniowym starszych

TABELA 1. DANE DEMOGRAFICZNE PACJENTÓW LECZONYCH TROMBOLITYCZNIE Z POWODU UDARU NIEDOKRWIENEGO MÓZGU W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WIEKOWYCH

Zmienna	Wszyscy pacjenci (n=7950)	Wiek 18-80 lat (n=6291)	Wiek >80 lat (n=1659)	p
Wiek (średni±SD)	68,3±14,07	63,8±12,23	85,38±3,67	<0,0001
Płeć żeńska	47,64	43,17	64,56	<0,0001
Rasa				<0,0001
Biała	58,87	56,97	66,06	
Czarna	8,93	10,16	4,28	
Latynoska	5,3	6,06	2,41	
Inna	3,72	3,86	3,19	
Brak danych*	23,18	22,95	24,05	
Główny płatnik				<0,0001
Medicare	58,96	50,56	90,03	
Medicaid	5,50	6,55	1,51	
Commercial/HMO	28,85	34,85	6,09	
Na koszt pacjenta i bezpłatnie	6,69	8,04	1,57	
Czas hospitalizacji, mediana (kwartyle), dni	6 (4, 9)	6 (3, 9)	6 (4, 10)	0,47
Łączny koszt hospitalizacji, mediana (kwartyle), USD	33 592 (21K-54K)	33 938 (21K-56K)	32 367 (22K-50K)	0,004
Dochód, USD				
<25 000	3,82	4,02	2,97	
26 000 do 35 000	20,44	20,67	19,45	
36 000 do 45 000	25,37	26,67	19,68	
>45 000	50,36	48,64	57,89	
Wypis				<0,0001
Rutynowy/do domu	33,49	37,29	19,06	
Ośrodek opieki krótkoterminowej	4,90	5,30	3,38	
Rehabilitacja (SNF/ICF)†	49,02	45,94	60,68	
Zgon	12,6	11,47	16,89	
Powikłania				
Krwotok śródmózgowy	4,68	4,40	5,73	0,02
Intubacja dotchawicza	11,69	12,56	8,38	<0,0001
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1,18	1,14	1,33	0,54
Posocznica	1,12	1,14	1,02	0,68
Współczynnik zachorowalności Charlsona				0,66
Niski	81,46	81,64	80,77	
Średni	17,65	17,45	18,38	
Wysoki	0,89	0,91	0,84	

SNF – wykwalifikowana opieka pielęgniarska, ICF – zakład opieki przejściowej.

* Dane pokazują informacje utracone lub utajnione.



RYCINA 1. Zalecenia przy wypisie w łącznej grupie pacjentów oraz w grupie chorych leczonych trombolitycznie z uwzględnieniem przedziałów wiekowych.

osób była instytucja Medicare (92,8 vs 56,7%). Współczynnik zachorowalności Charlsona, czas hospitalizacji i jej łączny koszt były podobne w obu grupach. Jednak w młodszej grupie chorych u większej liczby pacjentów doszło do niewydolności oddechowej wymagającej intubacji dotchawiczej (7,38 vs 4,23%, $p < 0,0001$). Śmiertelność całkowita wynosiła 10,1% i była większa w grupie osób starszych (12,8 vs 9,0%, $p < 0,0001$).

Wśród pacjentów leczonych trombolitycznie z powodu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu (tab. 1) profil podstawowych danych demograficznych był podobny w porównaniu z grupą macierzystą, włączając płeć, rasę, głównego płatnika i współczynnik zachorowalności, który u większości badanych był niski. Pacjenci leczeni trombolitycznie charakteryzowali się jednak dłuższym pobytom w szpitalu (o około 1 dzień) i dwukrotnie większym kosztem hospitalizacji (33 592 USD w porównaniu z 16 582 USD w grupie macierzystej). Ani długość hospitalizacji, ani jej koszt nie były większe w grupie pacjentów starszych leczonych trombolitycznie w porównaniu z młodszymi. W grupie pierwotnej więcej pacjentów w młodszej grupie wypisywano do domu niż do ośrodków rehabilitacyjnych (51,7 vs 35,2%), podczas gdy więcej pacjentów starszych wypisywano do ośrodków rehabilitacyjnych zamiast do domu (54,9 vs 30,1%, ryc. 1). W obu grupach osoby leczone trombolitycznie częściej kierowano do ośrodków rehabilitacyjnych (60,7% w przypadku osób starszych i 45,9% w populacji młodszej) niż wypisywano do domu (19,1% wśród osób starszych i 37,3% dla populacji młodszej) w porównaniu z grupą macierzystą. Wyniki analizy dwuczynnikowej śmiertelności wewnątrzszpitalnej i powikłań związanych z leczeniem w populacji leczonej przedstawia tabela 2. Wśród starszych pacjentów leczonych trombolitycznie ryzyko zgonu jest większe (16,9 vs 11,4%, iloraz szans [odds ratio, OR] 1,56 [95% PU 1,35-1,82]). W starszej populacji odnotowano również większą częstość występowania krwotoku (5,73 vs 4,4%, OR 1,31 [95% PU 1,03-1,67]). Ryzyko intubacji dotchawiczej było mniejsze w grupie osób starszych (8,38 vs 12,56%, OR 0,63 [95% PU 0,52-0,76]). Wśród pacjen-

tów leczonych trombolitycznie analiza dwuczynnikowa wykazała większe ryzyko zgonu lub krwawienia śródczaszkowego u osób starszych. Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej (tab. 3) dotycząca zgonów wśród chorych w podeszłym wieku leczonych trombolitycznie wykazała większe ryzyko zgonu wśród osób rasy białej w porównaniu z pacjentami rasy czarnej (OR 1,56 [95% PU 1,38-1,75]), a także w przypadku wystąpienia takich powikłań, jak krwawienie śródczaszkowe (OR 1,95 [95% PU 1,49-2,54]), intubacja dotchawicza (OR 17,24 [95% PU 15,79-18,82]) i krwawienie z przewodu pokarmowego (OR 2,1 [95% PU 1,76-2,50]). Starsi pacjenci z największym współczynnikiem zachorowalności również byli obciążeni większym ryzykiem zgonu w porównaniu z tymi, u których współczynnik ten był mniejszy (OR 1,53 [95% PU 1,25-1,89]). Leczenie trombolityczne pacjentów w podeszłym wieku nie stanowiło czynnika predykcyjnego zgonu (OR 1,22 [95% PU 0,93-1,89], $p = 0,13$), ale było związane z większym ryzykiem wystąpienia krwawienia śródczaszkowego (OR 9,69 [95% PU 3,50-6,17]).

Analizę trendu dotyczącego stosowania leczenia trombolitycznego w szpitalach w Stanach Zjednoczonych przedstawia tabela 2 dodatku uzupełniającego i rycina 2. W odniesieniu do wszystkich pacjentów w podeszłym wieku przyjętych do szpitala analiza ta wykazała wzrost częstości stosowania leczenia w czasie, z najmniejszym wskaźnikiem w roku 2000 (0,63%) i największym w latach 2005 i 2006 (1,28%). Przy stratyfikacji według cech charakterystycznych szpitala leczenie trombolityczne stosowano częściej w szpitalach klinicznych, a najrzadziej w szpitalach podmiejskich (ryc. 2). Trend wskazujący na wzrost częstości stosowania leczenia trombolitycznego w szpitalach klinicznych rósł systematycznie od 0,77% w roku 2000 do 2,87% w roku 2006 ($p < 0,0001$). W szpitalach innych niż kliniczne częstość stosowania leczenia trombolitycznego nie zmieniała się w latach 2000-2004 ($p = 0,49$), aczkolwiek w 2005 roku wzrosła do 0,94%, osiągając 1,18% w roku 2006. Częstość leczenia trombolitycznego w szpitalach podmiejskich w latach objętych badaniem nie uległa zmianie ($p = 0,96$).

TABELA 2. ANALIZA DWUCZYNNIKOWA WYNIKÓW LECZENIA TROMBOLITYCZNEGO PACJENTÓW W PODESZŁYM WIEKU W PORÓWNIANIU Z CHORYMI <80 ROKU ŻYCIA (LECZONYMI TROMBOLITYCZNIE), A TAKŻE Z PACJENTAMI W STARSZEJ GRUPIE WIEKOWEJ (NIELECZONYMI TROMBOLITYCZNIE)

Wynik	Wiek >80 lat (n=1659)	Wiek 18-80 lat (n=6291)	OR (95% PU)
Wszyscy pacjenci leczeni trombolitycznie, n (%)			
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	280 (16,9)	721 (11,5)	1,56 (1,35-1,82)
Krwotok śródmózgowy	95 (5,73)	277 (4,40)	1,31 (1,03-1,67)
Intubacja dotchawicza	139 (8,38)	790 (12,56)	0,63 (0,52-0,76)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	22 (1,33)	72 (1,14)	0,89 (0,52-1,52)
Posocznica	17 (1,02)	72 (1,14)	1,16 (0,71-1,87)
	Leczenie trombolityczne (n=1659)	Brak leczenia trombolitycznego (n=156 921)	
Wszyscy pacjenci w wieku >80 lat, n (%)			
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	280 (16,9)	20 014 (12,75)	1,38 (1,22-1,58)
Krwotok śródmózgowy	95 (5,73)	829 (0,53)	11,43 (9,19-14,22)
Intubacja dotchawicza	139 (8,38)	6575 (4,2)	2,09 (1,75-2,49)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	22 (1,33)	1936 (1,23)	1,07 (0,70-1,64)
Posocznica	17 (1,02)	745 (0,47)	2,17 (1,33-3,51)

TABELA 3. ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA WYNIKÓW LECZENIA I ZGONÓW U STARSZYCH PACJENTÓW PRZYJĘTYCH DO SZPITALA Z OSTRYM UDAREM NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

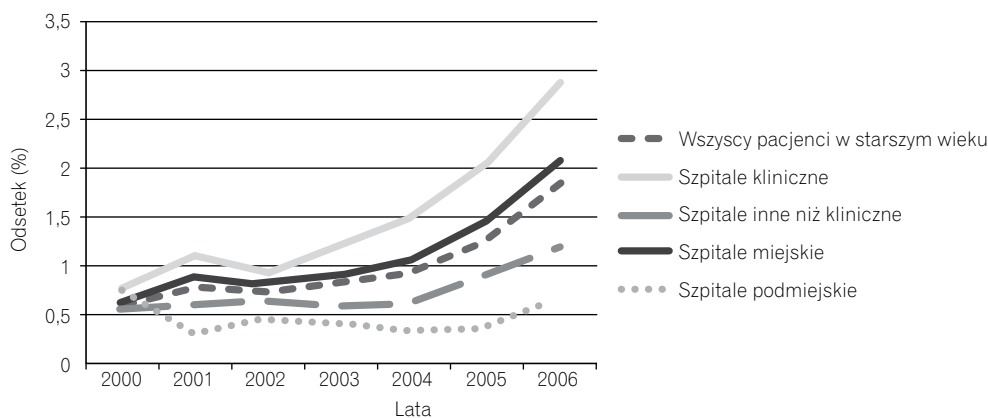
Model	Porównanie	OR (95% PU)	p
Model 1: wynik=śmiertelność			
Rasa	Biała vs czarna	1,56 (1,38-1,75)	<0,0001
Leczenie trombolityczne	Tak vs nie	1,22 (0,93-1,89)	0,13
Krwotok śródmózgowy	Tak vs nie	1,95 (1,49-2,54)	<0,0001
Intubacja dotchawicza	Tak vs nie	17,24 (15,79-18,82)	<0,0001
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Tak vs nie	2,10 (1,76-2,50)	<0,0001
Współczynnik zachorowalności Charlsona	Wysoki vs niski	1,53 (1,25-1,89)	<0,0001
Model 2: wynik=krwotok śródmózgowy			
Leczenie trombolityczne	Tak vs nie	9,69 (6,25-15,02)	<0,0001
Intubacja dotchawicza	Tak vs nie	4,64 (3,35-61,17)	<0,0001

Model 1 pokazuje maksymalną inflację wariancji 1,01 i test Lemeshowa ($p=0,10$). Model 2 pokazuje maksymalny wskaźnik inflacji wariancji 1,01 i test Lemeshowa ($p=0,99$).

Omówienie

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami^{16,19,20} wyniki obecnej analizy wykazały bardzo małą częstość stosowania leczenia trombolitycznego w całej badanej grupie (1,51%), a jeszcze mniejszą w populacji osób starszych (1,05%). Pacjentów leczonych trombolitycznie w obu grupach wiekowych (starszych lub młodszych) charakteryzowało większe prawdopodobieństwo dłuższego pobytu w szpitalu i większych kosztów hospitalizacji. Dłuższa hospitalizacja u leczonych pacjentów niekoniecznie odzwierciedla gorszy przebieg choroby. Leczeni pacjenci w obu kategoriach wiekowych doznają prawdopodobnie udaru o cięższym przebiegu i są narażeni na wystąpienie kilku powikłań, w tym krwawienia śródczaszkowego,²¹ i stąd dłuższy pobyt w szpitalu. Inaczej niż w jednośrodkowym badaniu duńskim, wyniki badania przeprowadzonego przez Søllinga i wsp.²² wykazały krótszy

czas hospitalizacji zarówno pacjentów z udarem, jak i bez udaru w dobie leczenia trombolitycznego w porównaniu z badaniami prowadzonymi w przeszłości. Autorzy tego doniesienia wykazali dużą śmiertelność związaną z leczeniem trombolitycznym w obu grupach wiekowych, dlatego analiza wieloczynnikowa nie wykazała zależności między śmiertelnością i wiekiem pacjentów. Wyniki mniejszego badania obserwacyjnego obejmującego dane 181 pacjentów (z których 56 było w wieku >80 lat) wykazały większą śmiertelność wewnątrzszpitalną, osiągającą 20% wśród osób starszych w porównaniu z 11% w populacji młodszej.²³ Podobnie dużą śmiertelność obserwowano w małym badaniu randomizowanym, porównującym pacjentów w tych samych kategoriach wiekowych.²⁴ W tym samym badaniu nie wykazano korzystnego funkcjonalnego wyniku leczenia, mierzonego za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina u starszych pacjentów leczonych trombolitycznie.²⁴ Trzymiesięczna śmiertelność



RYCINA 2. Trendy dotyczące leczenia trombolitycznego pacjentów w starszej grupie wiekowej w szpitalach w Stanach Zjednoczonych.

była nawet większa w badaniu włoskim, osiągając 34% w populacji starszych pacjentów.²⁵ Wspomniane wyżej badania były małe, nie można więc wyciągnąć pewnych wniosków.

Wyniki badania autorów tego doniesienia potwierdzają również, że pacjenci leczeni trombolitycznie z powodu udaru niedokrwiennego mózgu obciążeni byli zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia śródmózgowego, który z kolei stanowił czynnik predykcyjny śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Ryzyko wystąpienia krwawienia śródmózgowego w badaniu autorów było podobne do tego donieszonego w większych badaniach^{16,20} i nieznacznie mniejsze od zgłaszanego w badaniu National Institute of Neurological Disorders and Stroke Trial.²¹ W innych badaniach Chen i wsp.²³ oraz Pundik i wsp.²⁶ wykazali większe ryzyko wystąpienia objawowego krwawienia śródczaszkowego w grupie leczonych pacjentów w starszym wieku w porównaniu z młodszą populacją (7,1 vs 6,3%, 12,8 vs 10,4%), jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Zgodnie z danymi Tanne i wsp.,²⁴ w przeciwieństwie do wyników tych badań, w tym także badania autorów tego doniesienia, częstość występowania objawowego krwotoku śródmózgowego była większa u młodszych pacjentów (6 vs 3%). Choć związek między leczeniem trombolitycznym i krwawieniem śródczaszkowym był w przeszłości przedmiotem dyskusji,¹⁴ ryzyko jego wystąpienia u osób w podeszłym wieku pozostaje ważnym problemem w świetle leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu. Co interesujące, analiza przeprowadzona przez autorów wykazała większą częstość występowania niewydolności oddechowej wymagającej intubacji dotchawiczej w młodszej populacji mimo mniejszej śmiertelności w tej grupie. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tej obserwacji może być konserwatywne podejście lekarzy do starszych pacjentów i (lub) nowoczesne wytyczne dotyczące tej populacji (np. zalecenia odstępowania od resuscytacji), mające na celu uniknięcie stosowania inwazyjnych metod leczenia, takich jak intubacja dotchawicza.

Mimo kontrowersyjnych aspektów leczenia trombolitycznego u osób starszych autorzy wykazali trend wskazujący na zwiększenie jego stosowania w szpitalach w ostatnich latach. Zgodnie z oczekiwaniami w szpitalach klinicznych znajdujących się w społecznościach miejskich leczeniu trombolitycznemu poddano większą liczbę pacjentów. Po części jest to spowodowane tym, że niektóre z tych szpitali są ośrodkami trzeciego stopnia referencyjności, do których najczęściej pacjenci są przynoszeni. W wielu badaniach zaobserwowano podobny wzrost częstości stosowania leczenia trombolitycznego z powodu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu w szpitalach w Stanach Zjednoczonych.²⁷⁻²⁹ Jak wspomniano, częstość podawania leczenia trombolitycznego w różnych badaniach, w tym w opisywanym tutaj, jest bardzo mała. W ostatnim badaniu, prowadzonym przez Kleindorffera i wsp.²⁸ wykazano, że w 2/3 szpitali w Stanach Zjednoczonych nie stosuje się leczenia trombolitycznego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu, przy czym większość z nich jest zlokalizowana w mniej zaludnionych obszarach geograficznych, takich jak południe i środkowy-zachód Stanów Zjednoczonych. Ponadto obserwuje się wzrost rozpowszechnienia leczenia trombolitycznego w różnych szpitalach, ale nie w tych zlokalizowanych na obszarach wiejskich. Niewystarczająca edukacja na temat objawów ostrego udaru niedokrwiennego mózgu, opóźnienia w postępowaniu przedszpitalnym i brak wyspecjalizowanych lekarzy oraz zaopatrzenia są powodami małego rozpowszechnienia leczenia trombolitycznego.^{30,31} Te problemy są nawet bardziej istotne w rejonach wiejskich, gdzie opieka zdrowotna jest zapewniana przez mniejsze szpitale publiczne. Oprócz edukacji i dostępu do wyspecjalizowanych jednostek, w rozwiązaniu niektórych problemów logistycznych szpitali zlokalizowanych w odległych rejonach pomoc może teledygnostyka.^{19,32}

Niniejsze badanie ma pewne ograniczenia. Po pierwsze, w bazie danych NIS brakuje szczegółów dotyczących dawki,

sposobu podawania (dożylnie *vs* dotętnicze) leku trombolitycznego, a także danych dotyczących czasu od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia. Ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego może rosnąć wraz z częstością naruszania protokołu, a właśnie informacji na ten temat brakuje w bazie danych NIS.²⁰ Ponadto baza NIS nie zawiera informacji na temat charakterystycznych parametrów związanych z udarem, takich jak stopień ciężkości, lokalizacja anatomiczna, trzymiesięczna śmiertelność, oraz informacji o tym, czy pacjenci byli leczeni innymi środkami, które wpływają na przebieg choroby. Podobnie kody ICD nie identyfikowały krwawienia śródczaszkowego objawowego i bezobjawowego. Wreszcie, prowadzone przez autorów badanie jest obserwacyjne, dlatego możliwa jest stronniczość wynikająca z doboru chorych. Bez względu na to, w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia trombolitycznego w tej grupie demograficznej, praktyczne znaczenie będzie miało duże randomizowane badanie kliniczne. Badanie może być ukierunkowane na najbezpieczniejszą dawkę i rodzaj leku trombolitycznego, który mógłby być stosowany u starszych pacjentów, jak również na choroby współistniejące związane z wiekiem, wyjściowy stan neurologiczny i obecność ośpienia. Chociaż leczenie trombolityczne osób starszych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu nie jest zabronione, lekarze muszą zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia u nich potencjalnych powikłań, w tym krwawienia śródczaszkowego.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

Tłumaczenie oryginalnej angielskojęzycznej wersji artykułu ze *Stroke* 2010 October; 41: 2259-2264, wydanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- Williams GR, Jiang JG, Matchar DB, Samsa GP. Incidence and occurrence of total (first-ever and recurrent) stroke. *Stroke* 1999; 30: 2523–2528.
- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342–344.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the framingham study. *Stroke* 1991; 22: 312–318.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Jones L, McPherson K, Vessey M, Fowler G, Molyneux A, Hughes T. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the oxfordshire community stroke project 1981–86—1: methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 1373–1380.
- Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27: 373–380.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004; 363: 1925–1933.
- Saposnik G, Black SE, Hakim A, Fang J, Tu JV, Kapral MK. Age disparities in stroke quality of care and delivery of health services. *Stroke* 2009; 40: 3328–3335.
- Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M. Strokes in the elderly—higher acute and 3-month mortality—an explanation. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9: 2–9.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF. 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: 1655–1711.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators. *Lancet*. 1998; 352: 1245–1251.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274: 1017–1025.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317–1329.
- Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the Atlantis Study—a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282: 2019–2026.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II Study—a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282: 2003–2011.
- Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 957–960.
- Dubinsky R, Lai SM. Mortality of stroke patients treated with thrombolysis: analysis of nationwide inpatient sample. *Neurology*. 2006; 66: 1742–1744.
- Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minnecci L, Shukla R. The greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998; 29: 415–421.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373–383.
- Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* 2001; 32: 1832–1840.
- Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA*. 2000; 283: 1151–1158.
- 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: 1581–1587.
- Sølling C, Johnsen SP, Ehlers L, Ostergaard L, Andersen G. Upgraded acute stroke care including thrombolysis is associated with reduced length of hospital stay among non-stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27: 60–66.
- Chen CI, Iguchi Y, Grotta JC, Garami Z, Uchino K, Shaltoni H, Alexandrov AV. Intravenous TPA for very old stroke patients. *Eur Neurol*. 2005; 54: 140–144.
- Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, Binder JR, Dayno JM, Schultz LR, Levine SR. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older: the TPA stroke survey experience. *Stroke* 2000; 31: 370–375.
- Toni D, Lorenzano S, Agnelli G, Guidetti D, Orlandi G, Semplicini A, Toso V, Caso V, Malferrari G, Fanucchi S, Bartolomei L, Principe M. Intravenous thrombolysis with RT-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 129–135.
- Pundik S, McWilliams-Dunnigan L, Blackham KL, Kirchner HL, Sundararajan S, Sunshine JL, Tarr RW, Selman WR, Landis DM, Suarez JJ. Older age does not increase risk of hemorrhagic complications after intravenous and/or intra-arterial thrombolysis for acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17: 266–272.
- Qureshi AI, Suri MF, Nasar A, He W, Kirmani JF, Divani AA, Prestigiacomo CJ, Low RB. Thrombolysis for ischemic stroke in the United States: data from national hospital discharge survey 1999–2001. *Neurosurgery*. 2005; 57: 647–654, discussion 647–654.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 14