

Postępowanie w udarze mózgu – wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Aktualizacja 2013: leczenie trombolityczne

Management of acute stroke – guidelines from the Expert Group of the Section of Cerebrovascular Diseases of the Polish Neurological Society. Update 2013: thrombolysis

Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*

*Listę członków grupy ekspertów zamieszczono na końcu aktualizacji

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2013; 47, 4: 303-309
DOI: 10.5114/ninp.2013.36754

Streszczenie

Leczenie trombolityczne jest najskuteczniejszą terapią udaru niedokrwinnego mózgu. Dotychczasowe wytyczne i rejestracja leku ograniczały stosowanie trombolizy do pacjentów, którym lek można by podać w ciągu 4,5 godz. od wystąpienia objawów, oraz osób w wieku 80 lat lub młodszych. Ponadto istnieje szereg innych ograniczeń wynikających z protokołów badań klinicznych, m.in. bardzo ciężkie i bardzo łagodne udary. Dostępne dane wskazywały na możliwą skuteczność terapii u pacjentów leczonych do 6 godz. od wystąpienia objawów i wykraczających poza inne obowiązujące dotychczas ograniczenia.

W ubiegłym roku ukazały się wyniki badania IST-3 (*Third International Stroke Trial: Thrombolysis*) przeprowadzonego właśnie u takich pacjentów oraz metaanaliza wszystkich dotychczas zakończonych badań klinicznych z uwzględnieniem badania IST-3. Wskazują one na możliwość korzystnego efektu trombolizy dożylną u pacjentów wykraczających poza dotychczas obowiązujące kryteria, co zostało uwzględnione w polskich wytycznych leczenia udaru mózgu.

Słowa kluczowe: udar mózgu, tromboliza, nowe wskazania.

Abstract

Thrombolysis is the most effective therapy for ischaemic stroke. The current guidelines and approvals have limited its use to patients available for treatment within 4.5 hours of onset and those aged 80 or less. There are also a number of other limitations derived from clinical trial protocols, i.e. minor and major strokes. The available evidence has indicated its possible efficacy in patients treated within 6 hours of onset and not fulfilling other limitations.

Last year, the results of the IST-3 (Third International Stroke Trial: Thrombolysis) and a meta-analysis of all available trials including IST-3 were published. They point out the possible benefit of thrombolysis in patients not meeting the current criteria, which has been acknowledged in the Polish guidelines for management of stroke.

Key words: stroke, thrombolysis, new indications.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Anna Członkowska, II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel.: +48 22 458 25 37, faks: +48 22 842 40 23, e-mail: czlonkow@ipin.edu.pl
Pracę otrzymano: 28.04.2013; przyjęto do druku: 14.06.2013

Aktualizacja 2013: leczenie trombolityczne

Tromboliza podanym dożylnie rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (*recombinant tissue plasminogen activator* – rt-PA, alteplaza) jest obecnie zalecaną metodą leczenia świeżego udaru niedokrwienego mózgu. Zgodnie z obowiązującą rejestracją może być ona zastosowana w ciągu 4,5 godz. od wystąpienia objawów [1–3]. Tromboliza może być zastosowana, jeśli rozpoznanie udaru niedokrwienego zostało ustalone przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu udaru, a badanie za pomocą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (RM) było ocenione przez lekarza mającego doświadczenie w interpretacji badań neuroobrazujących.

Rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu stosuje się w dawce 0,9 mg/kg m.c. (maksymalna dawka nie może przekraczać 90 mg); 10% dawki podaje się w bolusie przez 1–2 min, a resztę, czyli 90%, we wlewie ciągłym przez godzinę. W badaniu klinicznym NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) wykazano, że u osób leczonych do 3 godz. terapia ta powoduje redukcję bezwzględnego ryzyka niesprawności lub zgonu po 3 miesiącach o 13%, a korzystny efekt utrzymuje się do roku od wystąpienia udaru [4]. W badaniu ECASS 3 (*European Cooperative Acute Stroke Study*) udowodniono natomiast, że u pacjentów leczonych do 3–4,5 godz. uzyskuje się dodatkowo 7% szans na korzystne rokowanie określone jako 0–1 w zmodyfikowanej skali Rankina [3]. W ostatnio opublikowanym badaniu IST-3 (*Third International Stroke Trial*) stwierdzono, że tromboliza zastosowana do 6 godz. od wystąpienia objawów poprawia rokowanie u niektórych pacjentów. Chory leczeni trombolitycznie częściej odzyskiwali całkowitą sprawność. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów starszych, w cięższym stanie neurologicznym oraz takich, którzy byli w pełni sprawni przed udarem [5]. Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu lub niesprawności po trombolizie w okresie 6-miesięcznej obserwacji wynosiło 3% i było istotne statystycznie. Te wyniki potwierdziła łączna metaanaliza badań klinicznych z rt-PA stosowanym w ciągu 6 godz. od wystąpienia objawów [6]. Tu szansa na uzyskanie pełnej sprawności (0–1 punktów w zmodyfikowanej skali Rankina) wynosiła nawet 6% więcej po trombolizie. Wyniki badania IST-3 i wspomnianej wyżej metaanalizy uzasadniają dopuszczenie stosowania rt-PA do 6 godz. od wystąpienia pierwszych objawów udaru. Trzeba jednak pamiętać, że im wcześniej rozpocznie się leczenie, tym większe będą korzyści.

Ponadto w badaniu IST-3 potwierdzono, że korzyści z leczenia rt-PA odnoszą osoby powyżej 80. roku życia, z klinicznie nasilonym (≥ 20 punktów w skali *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)) oraz niewielkim zespołem neurologicznym (≤ 5 punktów) [5].

Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia rt-PA po opublikowaniu wyników badania IST-3 i wspomnianej metaanalizy powinny zatem ulec modyfikacji w stosunku do sformułowanych przez Grupę Ekspertów w 2012 r., mimo że nie są one w pełni zgodne z charakterystyką produktu rt-PA [7].

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest ustalenie dokładnego czasu wystąpienia pierwszych objawów udaru – z wywiadu od pacjenta lub wiarygodnych świadków. W przypadku, kiedy nie można ustalić dokładnej godziny zachorowania, za początek udaru należy przyjąć ostatni moment, kiedy pacjent był widziany bez objawów. Pomimo globalnego korzystnego efektu stosowanie rt-PA wiąże się jednak z ryzykiem objawowego krwotoku śródmózgowego. W badaniu NINDS objawowy krwotok wewnątrzczaszkowy wystąpił u 6,4% otrzymujących alteplazę i u 0,6% w grupie kontrolnej [8]. Przy szerokim zastosowaniu rt-PA u chorych z udarem niedokrwinnym w obserwacyjnym badaniu SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study*) odsetek ten oceniono już jednak tylko na 1,7% [9]. W grupie leczonej do 4,5 godz. w badaniu ECASS 3 odsetek ten wynosił 2,4%, a w rejestrze SITS – 2,2% [3,10]. Różnice te mogą wynikać jednak z różnych definicji zastosowanych dla objawowego krwotoku wewnątrzczaszkowego. W badaniu IST-3 i metaanalizie uwzględniającej stosowanie leczenia do 6 godz. stwierdzono wzrost odsetka objawowych krwawień śródmózgowych w pierwszym tygodniu od zastosowania leczenia w porównaniu z grupą nieleczoną (odpowiednio 7% wobec 1% i 8% w porównaniu z 2%). Nie miało to jednak wpływu na wzrost śmiertelności po 6 miesiącach od zachorowania. Ze względu na możliwe wystąpienie takiego powikłania przed rozpoczęciem leczenia rt-PA należy – jeśli to tylko możliwe – omówić z chorym i/lub z członkami jego rodziny potencjalne powikłania oraz spodziewane korzyści takiej terapii. Postępowanie takie zaleca się szczególnie w przypadkach, w których leczenie ma być zastosowane w oknie terapeutycznym 4,5–6 godz.

Pomimo że alteplaza jest stosowana od kilkunastu lat, szerokie wprowadzenie jej do praktyki ciągle natrafia na trudności. Przyczyną są głównie problemy organizacyjne (okno terapeutyczne) oraz liczne przeciwwskazania i obawa lekarzy przed wystąpieniem powikłań krwotocznych

[11]. Zaleca się, aby ośrodki leczące prowadziły monitorowanie swoich przypadków, najlepiej w ramach krajowych czy międzynarodowych rejestrów. Polska od 2003 r. uczestniczy w rejestrze SITS [12]. Rejestr ten pozwala nie tylko na monitorowanie jakości leczenia w ośrodku, lecz także

na porównanie ośrodka z innymi szpitalami krajowymi i zagranicznymi. Ponadto umożliwia wychwycenie, jak dalece odchylenia od protokołu leczenia wpływają na wystąpienie powikłań lub przynoszą korzyści [13]. To również może się przyczynić do rozszerzenia wskazań do leczenia.

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia trombolitycznego Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Kryteria włączenia:
wiek powyżej 18 lat (bez górnej granicy)
kliniczne rozpoznanie ostrego udaru niedokrwinnego mózgu z istotnym deficytem neurologicznym
wykluczenie krwawienia śródczaszkowego w badaniu TK lub RM
czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do 4,5 godz., w szczególnych przypadkach do 6 godz.
czas trwania objawów co najmniej 30 min bez znaczącej poprawy przed leczeniem
objawy muszą być różnicowane z epizodem uogólnionego niedokrwienia mózgu (np. omdleniem), napadem drgawkowym i napadem migreny oraz hipoglikemii
Kryteria wyłączenia:
krwotok śródmózgowy w badaniu neuroobrazującym (TK lub RM)
czas trwania objawów dłuższy niż 6 godz.
niewielki lub szybko ustępujący przed włączeniem leczenia deficyt neurologiczny*
udar mózgu oceniany jako ciężki klinicznie lub stwierdzenie rozległego obszaru niedokrwienia w TK lub RM*
udar mózgu rozpoczynający się napadami drgawkowymi*
kliniczne objawy krwotoku podpajęczynówkowego, nawet bez stwierdzanych charakterystycznych zmian w badaniu TK
leczenie heparyną w ciągu 48 godz. poprzedzających wystąpienie udaru mózgu oraz czas aPTT dłuższy niż górna granica normy laboratorium
wcześniej przebyty udar mózgu u chorego ze współistniejącą cukrzycą*
wcześniej przebyty udar mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy*
liczba płytek krwi mniejsza niż 100 000/mm ³
ciśnienie tętnicze skurczowe > 185 mm Hg lub rozkurczowe > 110 mm Hg, które nie ulega obniżeniu po podaniu labetalolu, urapidylu lub innego leku podawanego dożylnie
glikemia < 50 mg/dl (2,8 mmol/l) lub > 400 mg/dl (22,2 mmol/l)
skaza krwotoczna
doustne leczenie przeciwzakrzepowe, np. warfaryną lub acenokumarem, powodujące wzrost wskaźnika INR powyżej 1,7
czynne bądź niedawno przebyte krwawienie zagrażające życiu
przebyte świeże krwawienie wewnątrzczaszkowe lub jego podejrzenie
podejrzenie krwotoku podpajęczynówkowego oraz stan po przebyłym krwotoku podpajęczynówkowym
przebyte lub czynne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (np. choroba nowotworowa, tętniak, przebyte zabiegi chirurgiczne z otwarciem czaszki lub kręgosłupa)*
retinopatia krwotoczna, np. w przebiegu cukrzycy (na retinopatię krwotoczną mogą wskazywać zaburzenia widzenia)
przebyte ostatnio (w ciągu 10 poprzedzających dni) urazowy zewnętrzny masaż serca, poród, ostatnio przebyte nakłucie naczynia krwionośnego niedostępnego dla ucisku (np. żyły podobojczykowej lub szyjnej)
bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza
ostre zapalenie trzustki
udokumentowana choroba wrzodowa przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, żylaki przełyku, tętniak, malformacja tętniczo-żylna
nowotwór o wysokim ryzyku krwawienia
ciężka choroba wątroby z niewydolnością, marskością lub nadciśnieniem wrotnym
duży zabieg chirurgiczny lub rozległy uraz w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Na podstawie protokołu SITS-MOST [14], zmodyfikowanego po opublikowaniu badania IST-3 i metaanalizy badań z zastosowaniem rt-PA [5,6].

*Należy traktować jako przeciwwskazanie względne, leczenie może być rozważone po rozpatrzeniu spodziewanych korzyści i możliwych działań niepożądanych

TK – tomografia komputerowa, RM – rezonans magnetyczny, aPTT – czas częściowej trombolastyny po aktywacji, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

ZALECENIA

1. Tromboliza dożylna z użyciem rt-PA w dawce 0,9 mg/kg m.c. (maksymalnie 90 mg) – 10% w bolusie i 90% we wlewie ciągłym w ciągu godziny – powinna być stosowana u chorych ze świeżym udarem niedokrwinnym mózgu i spełniających kryteria leczenia, jeżeli od wystąpienia objawów nie minęło więcej niż 4,5 godz. Leczenie powinno być rozpoczęte możliwie jak najszybciej.	A
2. Tromboliza dożylna z użyciem rt-PA może być stosowana u niektórych pacjentów pomiędzy 4,5 a 6 godz. od wystąpienia objawów udaru niedokrwinnego, po wzięciu pod uwagę spodziewanych korzyści i zagrożeń.	B
3. Zarówno wiek powyżej 80 lat, jak i niewielki lub duży deficyt neurologiczny nie są przeciwwskazaniami do leczenia trombolitycznego.	B

rt-PA – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

Członkowie Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego: Beata Błażejewska-Hyżorek (Warszawa), Anna Czernuszenko (Warszawa), Anna Członkowska (Warszawa), Wiesław Drozdowski (Białystok), Dariusz Gąsecki (Gdańsk), Radosław Kaźmierski (Poznań), Adam Kobayashi (Warszawa), Grzegorz Kozera (Gdańsk), Wojciech Kozubski (Poznań), Maciej Krawczyk (Warszawa), Arleta Kuczyńska-Zardzewiały (Warszawa), Andrzej Kwolek (Rzeszów), Maciej Nie-

wada (Warszawa), Przemysław Nowacki (Szczecin), Grzegorz Opala (Katowice), Józef Opala (Katowice), Jacek Rożniecki (Łódź), Iwona Sarzyńska-Długosz (Warszawa), Joanna Seniów (Warszawa), Marta Skowrońska (Warszawa), Agnieszka Słowik (Kraków), Piotr Sobolewski (Sandomierz), Jacek Staszewski (Warszawa), Anna Szczepańska-Szerej (Lublin), Andrzej Szczudlik (Kraków), Małgorzata Wiszniewska (Piła)

Piśmiennictwo

1. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
2. Adams H.P., Del Zoppo G., Alberts G. i wsp. 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 Group. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
3. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. i wsp. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
4. Kwiatkowski T.G., Libman R.B., Frankel M. i wsp. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med* 1999; 340: 1781-1789.
5. The IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-2363.
6. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E. i wsp. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-2372.
7. Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postępowanie w udarze mózgu. Wytczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neurol Neurochir Pol* 2012; 46 (supl. 1): 3-116.
8. 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.
9. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. i wsp. 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.
10. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. i wsp. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-1309.
11. Kaste M. Approval of alteplase in Europe: will it change stroke management? *Lancet Neurol* 2003; 2: 207-208.
12. Kobayashi A., Członkowska A., Ahmed N. i wsp. 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.
13. Karliński M.K., Kobayashi A., Mikulík R. i wsp. Intravenous alteplase in ischaemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke* 2012; 8: 615-622.
14. SITS Monitoring Study (SITS-MOST) Final Study Protocol 2002. [cited 2005 Feb 15]; pages 1-65: [137 screens]. Available from: URL: http://www.acutestroke.org/SM_Protocol/SITS-MOST_final_protocol.pdf.

KOMENTARZ/COMMENT

Tromboliza dożylna jest obecnie najskuteczniejszą metodą terapeutyczną udaru niedokrwinnego mózgu, która wpływa na zmniejszenie ryzyka zgonu lub nieśprawności. Początki tej terapii nie były jednak łatwe. Przez wiele lat jedynym dużym badaniem klinicznym z randomizacją, które zakończyło się pozytywnie, było badanie NINDS opublikowane w 1995 r. [1]. Porównywano w nim skuteczność rt-PA z placebo u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu leczonych do 3 godz. od wystąpienia objawów dawką 0,9 mg/kg m.c. Leczenie aktywne było związane ze zwiększeniem o 30% szansy na odzyskanie pełnej sprawności, a liczba pacjentów, którą należałoby leczyć, aby uniknąć jednego zgonu lub nieśprawności (*number needed to treat – NNT*), wynosiła 7. Na tej podstawie alteplaza została zarejestrowana do stosowania w udarze mózgu w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w 1996 r.

Prowadzone jednocześnie dwa badania europejskie – ECASS I i II, oraz jedno amerykańskie – ATLANTIS, nie wykazały jednak przewagi rt-PA nad placebo, a nawet podawały w wątpliwość jego bezpieczeństwo. Prawdopodobnie było to spowodowane zastosowaniem nieco odmiennych protokołów badań: dłuższym oknem czasowym (6 godz. w badaniach ECASS oraz 5 godz. w badaniu ATLANTIS) i większą dawką leku stosowaną w badaniu ECASS I. W badaniach tych częste były również odstępstwa od kryteriów włączenia [2–4]. W związku z powyższym w Europie proces rejestracyjny trwał dłużej. W 2002 r. lek uzyskał czasową rejestrację. Warunkiem stałej rejestracji było przeprowadzenie dalszych badań klinicznych oraz rejestru *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST)* w celu oceny bezpieczeństwa leku w codziennej praktyce [5]. Rejestr ten, obejmujący ponad 6000 pacjentów, potwierdził wcześniejsze obserwacje wynikające z badania NINDS o korzystnym działaniu i bezpieczeństwie w rt-PA. Alteplaza została na stałe zarejestrowana w Europie w 2008 r., z przyjęciem kryteriów z rejestru SITS (okno terapeutyczne do 3 godz.). Te z kolei opierały się na kryteriach badania NINDS z 1995 r. Wiązało się to z dużymi ograniczeniami w stosowaniu terapii.

Już w 2004 r. opublikowano metaanalizę obejmującą największe badania z rt-PA. Sugerowała ona korzystny efekt leczenia przy rozpoczęciu terapii do 4,5 godz., a nawet (choć znacznie mniejszy i nieznamienny) do 6 godz. od momentu wystąpienia objawów [6]. Bada-

nie ECASS III potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo terapii w oknie terapeutycznym pomiędzy 3 a 4,5 godz. [7]. W tym przedziale czasowym dodatkowo 7% pacjentów ma szansę na pełne wyzdrowienie w porównaniu z placebo. W Polsce w 2010 r. rejestracja leku dopuściła na tej podstawie rt-PA do stosowania do 4,5 godz. od wystąpienia udaru.

Pomimo szybkiego rozwoju wiedzy na temat trombolizy dożylny w udarze niedokrwinnym mózgu nadal istniała „szara strefa” pacjentów, u których nie było pewności co do skuteczności, a zwłaszcza bezpieczeństwa takiego postępowania. Dotyczyło to przede wszystkim okna terapeutycznego do 6 godz., pacjentów starszych (powyżej 80. roku życia), pacjentów z niewielkimi lub z drugiej strony bardzo ciężkimi udarami. Wyniki badań obserwacyjnych i porównawczych z historycznymi grupami kontrolnymi mogą wskazywać na korzyści z leczenia prowadzonego u osób starszych [8], ale nie potwierdzono tego wcześniej w badaniach klinicznych z randomizacją. Jedynie kilkudziesięciu pacjentów po 80. roku życia zostało włączonych we wszystkich zakończonych badaniach [9–11]. Podobnie, jak już wspomniano powyżej, analizy badań klinicznych sugerowały możliwość skutecznego leczenia do 6 godz. [6].

Odpowiedzi na powyższe pytania dało badanie IST-3 (*Third International Stroke Trial: Thrombolysis*) – akademickie prospektywne badanie z randomizacją, rozpoczęte na początku XXI w. Początkowo było ono prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, a później jako badanie otwarte z zamaskowaną oceną punktu końcowego po 6 i 18 miesiącach (metodyka PROBE – *prospective, randomized, open, blinded endpoint*) [12]. Długo oczekiwane wyniki zostały opublikowane wiosną 2012 r. Ponadto w tym samym czasie opublikowano wyniki metaanalizy wszystkich badań z uwzględnieniem wyników badania IST-3, w których leczono chorych do 6 godz. i w wieku powyżej 80 lat. Metaanaliza wszystkich badań klinicznych po włączeniu danych z badania IST-3 wspiera wyniki w nim uzyskane [13].

W badaniu IST-3 uczestniczyło 3035 chorych ze 156 oddziałów udarowych w 12 krajach [12]. W Polsce w 9 ośrodkach włączono do badania łącznie 347 chorych (drugie miejsce spośród uczestniczących krajów pod względem rekrutacji). Pierwotnym punktem końcowym było uzyskanie samodzielności po 6 miesiącach od wystąpienia udaru. W oknie terapeutycznym 4,5–6 godz. leczonych było 32,2% chorych – 53,3% miało powyżej

80 lat, 15% niewielki deficyt neurologiczny (< 6 punktów w NIHSS), a 13,8% duży deficyt neurologiczny (> 20 punktów).

Po 6 miesiącach od randomizacji odsetek pacjentów, którzy przeżyli udar i byli samodzielni, wynosił 37% wśród leczonych rt-PA i 35% w grupie kontrolnej i była to różnica nieznamienna statystycznie. Wykazano natomiast, że pełny powrót do zdrowia i do wszystkich wcześniejszych aktywności życiowych notuje się u 24% pacjentów leczonych trombolitycznie i 21% nieleczonych. Tu różnica była już znamienna statystycznie ($p = 0,018$). Podobnie wykazano wyraźnie większe prawdopodobieństwo lepszej sprawności wśród leczonych rt-PA niż u osób z grupy kontrolnej pod względem poszczególnych kategorii niesprawności w analizie przesunięcia [wspólny iloraz szans (OR) 1,27; 95% przedział ufności (CI): 1,10–1,47]. Osoby starsze niż 80 lat odniosły nawet większą korzyść niż pacjenci w wieku 80 lat i młodsi ($p < 0,027$). Systematyczny przegląd pokazuje, że wśród pacjentów leczonych w ciągu 3 godz. osoby starsze i młodsze mają niemal identyczne wskaźniki w samodzielności po leczeniu rt-PA (korzystne rokowanie odpowiednio 96 i 95 na 1000 leczonych w porównaniu z placebo). Natomiast w późniejszych przedziałach czasowych osoby starsze odnoszą większe korzyści z leczenia niż osoby młodsze.

Odnotowano również większe korzyści leczenia wśród chorych z bardziej nasilonym deficytem neurologicznym ($p = 0,003$). Ponadto wykazano pozytywny efekt leczenia u pacjentów z niewielkimi objawami neurologicznymi i tych, którzy przed leczeniem mieli już niewielkie zmiany niedokrwienne w obrazie TK mózgu.

Po stratyfikacji względem czasu leczenia okazuje się, co nie jest niespodzianką, że najwięcej korzyści uzyskują pacjenci leczeni najwcześniej i że zmniejszają się one wraz z wydłużeniem czasu do rozpoczęcia leczenia. W związku z tym nie ulega wątpliwości, że konieczne jest jak najszybsze leczenie pacjentów z minimalizacją opóźnień powstałych zarówno w okresie przedszpitalnym, jak i w trakcie pobytu w szpitalu. W badaniu IST-3 i metaanalizie nie wykazano wprawdzie przewagi leczenia trombolitycznego nad nieleczeniem po 4,5 godz. od początku objawów, jednak nie stwierdzono również, że leczenie w tym czasie wiąże się z większym ryzykiem zgonu i niesprawności (OR: 1,31; 95% CI: 0,89–1,93) oraz krwotoku wewnątrzmoźgowego. Tak więc można wnioskować, że leczenie pacjentów między 4,5 a 6 godz. od wystąpienia objawów jest uzasadnione w wybranych przypadkach. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, którzy

byli w dobrym stanie zdrowia przed wystąpieniem udaru, oraz tych, u których odstępianie od leczenia z dużym prawdopodobieństwem zakończy się zgonem lub trwałą niesprawnością. W takich przypadkach lekarz musi szczególnie starannie rozważyć korzyści i ewentualne zagrożenia wynikające z leczenia, ale nie odstępować *a priori* od trombolizy.

Na koniec należy jeszcze raz zaznaczyć, że do badania IST-3 w 95% włączono pacjentów niespełniających dotychczas obowiązujących kryteriów leczenia, przez co spodziewalibyśmy się raczej większej częstości powikłań, zwłaszcza krwotocznych, oraz śmiertelności i gorszego rokowania – tak jednak się nie stało.

Poszerzenie wskazań do stosowania rt-PA wynikające z badania IST-3 może zwiększyć odsetek chorych otrzymujących leczenie trombolityczne do 23% (tzn. o 14 punktów procentowych więcej niż przy stosowaniu okna terapeutycznego 3 godz. i 9 punktów procentowych więcej niż przy zastosowaniu okna 4,5 godz.) [14].

W wielu doświadczonych ośrodkach zajmujących się leczeniem trombolitycznym udaru już na długo przed opublikowaniem badania IST-3 na podstawie własnych doświadczeń i literatury często odstępowano od ścisłych zaleceń rejestracyjnych. Te ośrodki właśnie już wtedy leczyły trombolitycznie ponad 20% chorych z udarem niedokrwinnym. Ich rejestry kliniczne nie wskazywały na niepomyślne skutki takiego postępowania [15–17].

W podsumowaniu stwierdzamy, że badanie IST-3 i metaanaliza dały odpowiedź na wiele pytań dotyczących leczenia trombolitycznego. W związku z tym Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych PTN zdecydowała się na wprowadzenie odpowiednich poprawek do polskich wytycznych postępowania w udarze mózgu w rozdziale poświęconym leczeniu trombolitycznemu. Zostały one przedstawione w pierwszej części niniejszego artykułu. Proces zmiany kryteriów rejestracyjnych prawdopodobnie będzie trwał długo. Wytyczne postępowania przygotowywane przez grupy eksperckie często wyprzedzają rejestracje. Analizy badań klinicznych i rejestrów stanowią podstawę do rozszerzania wskazań do leczenia w codziennej praktyce. Podobne zmiany do naszych są opracowywane w innych krajach europejskich.

Piśmiennictwo

1. 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.

2. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
3. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-1251.
4. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. i wsp. 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: 2019-2026.
5. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. i wsp. 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.
6. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
7. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. i wsp. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
8. Mishra N.K., Ahmed N., Andersen G. i wsp. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010; 341: c6046.
9. Niewada M., Sandercock P.A.G., Lindley R.I. i wsp. Planning trias in older patients with stroke: data from the International Stroke Trial. *Age Aging* 2011; 40: 395-398.
10. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of rt-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial. *Stroke* 1997; 28: 2119-2125.
11. Wardlaw J.M., del Zoppo G., Yamaguchi T. i wsp. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000213.
12. The IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-2363.
13. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E. i wsp. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-2372.
14. Bembenek J., Kobayashi A., Sandercock P. i wsp. How many patients might receive thrombolytic therapy in the light of the ECASS-3 and IST-3 data? *Int J Stroke* 2010; 5: 430-431.
15. Karliński M.K., Kobayashi A., Mikulík R. i wsp. Intravenous alteplase in ischaemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke* 2012; 8: 615-622.
16. Meretoja A., Putaala J., Tatlisumak T. i wsp. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41: 1450-1458.
17. Singer O.C., Hamann G.F., Misselwitz B. i wsp. Time trends in systemic thrombolysis in a large hospital-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 316-321.

Anna Członkowska^{1,2}, Adam Kobayashi^{1,3}

¹II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Centrum Interwencyjnego Leczenia Udaru Mózgu,
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie