

# Odpowiedź na dożylnie podawanie rt-PA u pacjentów w podeszłym wieku z udarem mózgu

M. Gómez-Choco, V. Obach, X. Urra, S. Amaro, Á. Cervera, M. Vargas, Á. Chamorro

Stroke Unit, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, Barcelona, Hiszpania

Przedrukowano za zgodą z: *European Journal of Neurology* 2008, 15: 253-256

## STRESZCZENIE

Użycie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombined tissue plasminogen activator*) u pacjentów powyżej 80. roku życia z udarem mózgu pozostaje kontrowersyjne i wciąż trwa debata nad istnieniem różnic w odpowiedzi na rt-PA, zależnych od płci.

Autorzy ocenili kliniczną wartość terapii trombolitycznej u osób powyżej 80. roku życia (grupa osób starszych) w porównaniu z grupą osób młodszych oraz oszacowali obecność różnic w odpowiedzi na rt-PA wynikających z różnicy płci. Wszystkich kolejno przyjmowanych pacjentów ( $n = 157$ ), leczonych rt-PA, oceniano prospektywnie od lipca 2001 roku, włączając 49 chorych w podeszłym wieku, którzy spełnili kryteria Narodowego Instytutu Zaburzeń Neurologicznych i Udaru (NINDS, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*). Grupy starszych i młodszych osób porównano pod kątem: zmian w punktacji Skali Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*) w 1. godzinie, w 24. godzinie oraz 7. dnia

po podaniu rt-PA; korzystnego rezultatu 90. dnia ([wg zmodyfikowanej Skali Rankina {mRS, *modified Rankin Scale*}] mRS 0-1 lub 2, jeżeli mRS = 2 przed udarem); objawowych krwawień oraz odsetka zgonów. Za pomocą regresji logistycznej wykazano, że wyjściowa punktacja w NIHSS (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,59; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,41-0,84) była niezależnym czynnikiem prognostycznym korzystnego rezultatu, ale nie płeć (OR 0,72; 95% CI 0,33-1,56) lub wiek powyżej 80 lat (OR 0,74; 95% CI 0,32-1,70). Wskaźniki poprawy klinicznej, śmiertelności czy objawowego krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego również nie wiązały się z wiekiem ani z płcią.

Podsumowując, odpowiedź na dożylnie podanie rt-PA nie jest upośledzona u starszych pacjentów z udarem mózgu, a wrażliwość na leczenie jest taka sama u mężczyzn i u kobiet.

*Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4 (1): 36-39

**Słowa kluczowe:** wiek, podeszły wiek, płeć, terapia udaru mózgu, tromboliza

## Adres do korespondencji:

Manuel Gómez-Choco

Stroke Unit, Institute of Neurosciences

Hospital Clinic, Villarroel 170

Barcelona 08036, Spain

tel.: +34 93 227 5414; faks: +34 93 227 5783

e-mail: gomezchoco@hotmail.com

Copyright © 2008 by *European Federation*

of *Neurological Societies* (EFNS)

*European Federation of Neurological Societies* (EFNS)

nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

*Polski Przegląd Neurologiczny* 2008, tom 4, 1, 36-39

Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

Copyright © 2008 Via Medica

Tłumaczenie: lek. Anna Gójska

Wydanie polskie: Via Medica

## Wprowadzenie

W Europie podawanie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombined tissue plasminogen activator*) nie jest zalecane u pacjentów powyżej 80. roku życia z udarem mózgu ze względu na obawę przed nadmiernym ryzykiem wystąpienia objawowego krwawienia śródczaszkowego (SICH, *symptomatic intracerebral haemorrhage*) [1-7]. Jednak populacja całego świata starzeje się i XXI wiek będzie świadkiem jeszcze szybszego starzenia się społeczeństw niż wiek ubiegły [8]. Dlatego potrzebne są dodatkowe informa-

cje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rt-PA, zanim osoby w podeszłym wieku wykluczy się z leczenia dożylnie podawanym rt-PA. Co więcej, istnieją niezgodne dane wskazujące na lepsze wyniki dożylnie terapii rt-PA u kobiet niż u mężczyzn [9, 10] oraz zaprzeczające takim rezultatom [11]. Lepszą odpowiedź kobiet na rt-PA próbowano tłumaczyć wpływem estrogenów [12] i ich interakcji z działaniem fibrynolitycznym leku [13]. Według wiedzy autorów nie ma wcześniejszych doniesień dotyczących odpowiedzi na terapię trombolityczną u kobiet w podeszłym wieku. Celem opisanego niżej badania było: 1) oszacowanie klinicznej wartości rt-PA u pacjentów powyżej 80. roku życia z udarem mózgu w porównaniu z młodszymi chorymi oraz 2) ocena istnienia różnic, zależnych od płci, w odpowiedzi na dożylnie podanie rt-PA u osób starszych.

## Metody

Od lipca 2001 roku do maja 2007 roku autorzy oceniali prospektywnie dane demograficzne, radiologiczne i kliniczne dotyczące 157 kolejnych pacjentów leczonych dożylną infuzją rt-PA w okresie 3 godzin od początku udaru mózgu, według klinicznych kryteriów badania Narodowego Instytutu Zaburzeń Neurologicznych i Udaru (NINDS, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) [14]. W badaniu tym osoby powyżej 80 lat lub ich przedstawiciele poproszono o złożenie pisemnej zgody przed podaniem rt-PA. Zakrzepicę dużych tętnic oraz zatorowość pochodzenia sercowego definiowano według kryteriów badania *Trial of Org 10172 for Acute Stroke Therapy (TOAST)* [15], a pacjenci byli pod opieką neurologów przeszkolonych w zakresie leczenia ostrego udaru mózgu. U wszystkich badanych wykonano tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) głowy lub rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) przed podaniem rt-PA oraz w ciągu 24 godzin po jego podaniu lub gdy obserwowano wzrost o 4 lub więcej punktów w Skali Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*). Badacze posiadający certyfikaty w zakresie użycia NIHSS określali punktację w tej skali w 1. godzinie, w 24. godzinie i 7. dnia (lub przy wypisie ze szpitala) po podaniu rt-PA. Objawowe krwawienie śródczaszkowe (SICH, *symptomatic intracerebral haemorrhage*) zdefiniowano jako krwawienie wewnątrzczaszkowe związane ze wzrostem o 4 lub więcej punktów w NIHSS w ciągu 36 godzin od zastosowania leczenia rt-PA [16]. W dniu 90. rezultat uznawano za korzystny

u pacjentów, u których punktacja w mRS wynosiła 0–1 oraz u osób, które „odzyskały”, oszacowaną jeszcze przed kwalifikacją, punktację w mRS równą 2. Dla potrzeb analizy statystycznej dokonano porównania według płci (mężczyźni vs. kobiety) oraz wieku ( $\leq 80$  lat vs.  $> 80$  lat) z użyciem odpowiednio: testu  $\chi^2$ , testu *t*-Studenta i testu U Manna-Whitneya. Normalny rozkład danych przeanalizowano za pomocą testu Kolmogorova-Smirnova, a regresję logistyczną wykorzystano do identyfikacji niezależnych czynników predykcyjnych korzystnego rezultatu, z użyciem wejściowego kryterium *p* poniżej 0,10 w analizie jednoczynnikowej. Do oceny zmian punktacji w NIHSS w 1. i 24. godzinie oraz 7 dni po terapii rt-PA użyto wielokrotnej regresji liniowej i skorygowano o punktację w NIHSS przed leczeniem. Istotność statystyczną ustalono na poziomie *p* poniżej 0,05. Dane analizowano za pomocą oprogramowania SPSS 12.0.

## Wyniki

Do analizy włączono ogółem 108 pacjentów w wieku 80 i mniej (grupa osób młodszych) — średnia wieku (odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*]) 66,2 roku (10,10) oraz 49 chorych powyżej 80. roku życia (grupa osób starszych) — średnia wieku 83,4 roku (2,7). W tabeli 1 przedstawiono główne cechy populacji objętej badaniem, uszeregowane według płci i wieku.

W grupie osób młodszych przeważali mężczyźni ( $p = 0,005$ ), którzy byli młodsi ( $p = 0,007$ ), częściej występowała u nich choroba wieńcowa ( $p = 0,002$ ), byli palaczami ( $p = 0,0001$ ) lub byliymi palaczami ( $p = 0,0001$ ), przyjmowali aspirynę przed zachorowaniem ( $p = 0,04$ ) i występowała u nich choroba dużych naczyń ( $p = 0,006$ ) w porównaniu z kobietami. I odwrotnie: u kobiet z grupy osób młodszych częściej stwierdzano migotanie przedsionków ( $p = 0,008$ ), zatorowość pochodzenia sercowego ( $p = 0,05$ ) i istotnie większą liczbę punktów w NIHSS zaraz po wystąpieniu udaru mózgu ( $p = 0,0001$ ). W grupie starszych pacjentów nie występowały istotne różnice między płciami, poza dotyczącą liczby palaczy ( $p = 0,0001$ ) i byłych palaczy ( $p = 0,002$ ), których było więcej w grupie mężczyzn. Czas do zastosowania leczenia był istotnie dłuższy w grupie osób starszych ( $p = 0,034$ ).

## Rezultaty kliniczne

Jak przedstawiono w tabeli 1, lepsza punktacja w NIHSS po podaniu rt-PA we wszystkich pomia-

Tabela 1. Stratyfikacja danych demograficznych, czynników ryzyka, obrazu CT oraz efektów klinicznych według płci

|   | Osoby młodsze<br>(n = 108) | Osoby starsze<br>(n = 49) | Mężczyźni<br>(n = 90) | Kobiety<br>(n = 67) |
|---|----------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
| Dane demograficzne, czynniki ryzyka                       |                            |                           |                       |                     |
| Wiek, średnia (SD)  | 66,2 (10,1)                | 83,5 (2,7)                | 68,6 (11,4)           | 75,7 (10,8)         |
| Nadciśnienie tętnicze, n (%)                              | 69 (65)                    | 35 (73)                   | 60 (67)               | 44 (67)             |
| Osoby palące tytoń, n (%)                                 | 21 (20)                    | 5 (11)                    | 22 (25)***            | 4 (6)               |
| Osoby, które zaprzestały palenia tytoniu, n (%)           | 37 (35)                    | 11 (23)                   | 43 (48)***            | 5 (8)               |
| Cukrzyca, n (%)   | 27 (26)                    | 12 (26)                   | 24 (27)               | 16 (25)             |
| Dyslipemia, n (%)   | 42 (39)                    | 17 (36)                   | 35 (40)               | 24 (36)             |
| Wcześniejsze stosowanie leków przeciwplatekcyjnych, n (%) | 34 (32)††                  | 28 (57)                   | 37 (41)               | 25 (38)             |
| Migotanie przedsionków, n (%)                             | 31 (29)                    | 20 (42)                   | 22 (25)**             | 29 (43)             |
| Choroba wieńcowa, n (%)                                   | 21 (20)                    | 13 (28)                   | 27 (30)**             | 7 (11)              |
| Kwalifikacja udaru  |                            |                           |                       |                     |
| Zakrzepica dużych tętnic, n (%)                           | 21 (20)                    | 9 (19)                    | 25 (28)***            | 5 (8)               |
| Zatorowość pochodzenia sercowego, n (%)                   | 38 (36)                    | 24 (51)                   | 30 (34)*              | 32 (50)             |
| Wartości przy przyjęciu do szpitala                       |                            |                           |                       |                     |
| Minuty do podania rt-PA, średnio (SD)                     | 133 (35)†                  | 147 (42)                  | 134 (33)              | 142 (43)            |
| Glikemia [mg/dl], średnio (SD)                            | 143 (59)                   | 137 (44)                  | 141 (54)              | 142 (56)            |
| Skala CT ASPECTS < 8, n (%)                               | 21 (20)                    | 5 (10)                    | 16 (18)               | 10 (15)             |
| Wartość w NIHSS, mediana (IQR)                            | 11 (6–18)                  | 15 (7–19)                 | 9 (5–17)***           | 17 (10–20)          |
| Rezultat  |                            |                           |                       |                     |
| Wartość w NIHSS, mediana (IQR), 1 h                       | 9 (3–17)                   | 10 (5–15)                 | 8 (3–15)**            | 12 (6–18)           |
| Wartość w NIHSS, mediana (IQR), 24 h                      | 7 (2–17)                   | 6 (2–15)                  | 5 (2–14)*             | 8 (4–18)            |
| Wartość w NIHSS, mediana (IQR), dzień 7.                  | 3 (1–10)                   | 3 (1–12)                  | 3 (1–9)               | 4 (1–13)            |
| Korzystny rezultat, dzień 90.                             | 39 (37)                    | 12 (25)                   | 35 (40)*              | 16 (24)             |
| Śmiertelność  | 11 (10)                    | 3 (6)                     | 8 (9)                 | 6 (9)               |
| Objawowe krwawienie do OUN, n (%)                         | 6 (6)                      | 3 (6)                     | 7 (8)                 | 2 (3)               |

Mężczyźni vs. kobiety: \*\*\*p < 0,001; \*\*p < 0,01; \*p < 0,05; osoby starsze vs. osoby młodsze ††p < 0,01; †p < 0,05; ; CT (computed tomography) — tomografia komputerowa; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; rt-PA (recombined tissue plasminogen activator) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; ASPECTS — Alberta Stroke Program Early CT Score; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — Skala Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia; IQR (interquartile range) — zakres międzykwartylowy; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

racach dotyczyła mężczyzn, którzy osiągnęli lepsze wyniki również po 3 miesiącach (40% vs. 24%; p = 0,03). Jednak różnice kliniczne przestawały być istotne, gdy przebieg neurologiczny skorygowano o wyjściową ciężkość udaru mózgu. Wyjściowa punktacja w NIHSS i zmiany stanu neurologicznego po podaniu rt-PA nie różniły się między pacjentami starszymi i młodszymi. Śmiertelność i SICH między osobami starszymi i młodszymi (6% vs. 10% i 6% vs. 5,5%) oraz między mężczyznami i kobietami (9% vs. 9,1% i 7,8% vs. 3%) były porównywalne. W regresji logistycznej punktacja w NIHSS przed rozpoczęciem podawania rt-PA (OR = 0,59, 95% CI 0,41–0,84) była jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym korzystnego wyniku leczenia. Ani płeć męska (OR 0,72; 95% CI 0,33–1,56), ani wiek przekraczający 80 lat (OR 0,7;

95% CI 0,32–1,70) nie wpływały na wynik terapii z użyciem rt-PA.

## Dyskusja

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami [4, 6, 7, 17] w badaniu wykazano bardzo podobne odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę neurologiczną po dożylnym podaniu rt-PA u pacjentów starszych i młodszych oraz u mężczyzn i u kobiet. Wyniki te dodatkowo uzasadniają podawanie starszym pacjentom rt-PA w ciągu 3 godzin od początku udaru mózgu, bez względu na płeć. W zasadzie punkcje neurologiczne i funkcjonalne u starszych chorych nie były gorsze niż u młodszych osób, chociaż leczono ich później. W badaniu wykazano znaczącą przewagę mężczyzn nad kobietami w zakresie korzystnych rezultatów obserwowanych po 3 miesi-

cach, ale zjawisko to wynikało z cięższych udarów stwierdzanych u kobiet, w szczególności w grupie młodszych pacjentów. W tej grupie wiekowej związana z płcią ciężkość udaru wynikała prawdopodobnie z różnicy pod względem czynników ryzyka i podtypów udarów występujących u mężczyzn i u kobiet. Różnice zanikały, gdy kliniczny rezultat został skorygowany o ciężkość udaru, która okazała się jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na dożylnie podany rt-PA.

Głównym ograniczeniem tego badania był brak równoległej nieleczzonej grupy kontrolnej. Natomiast jego zaletą był fakt, że wszyscy kolejni pacjenci, leżeni w jednym ośrodku, byli włączani do badania oraz że w podejmowaniu decyzji terapeutycznych stosowano się do wszystkich kryteriów badania NINDS z zastosowaniem rt-PA. W poprzednich badaniach kolejno dowodzone, że naruszenie protokołu było przyczyną większości nieprzewidzianych rezultatów terapii trombolitycznej [18]. Choć nie można zupełnie wykluczyć wpływu zmiennych przypadkowych lub niepoddanych ocenie, wyniki skorygowano względem heterogeniczności udaru mózgu, czynników ryzyka oraz wyjściowej ciężkości udaru, która okazała się głównym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na rt-PA.

Podsumowując, badanie wskazuje, że młodszy i starsi mężczyźni i kobiety nie różnią się w zakresie uzyskiwanych rezultatów leczenia z użyciem rt-PA, jeżeli terapię stosuje się zgodnie z kryteriami NINDS. Wyniki autorów wskazują, że dopóki nie będą dostępne dane pochodzące z randomizowanych badań kontrolnych, dopóty chorym w podeszłym wieku (zarówno mężczyznom, jak i kobietom) nie powinno się podawać dożylnego rt-PA, jeśli spełniają kryteria NINDS. Leczenie pacjentów powyżej 80. roku życia z udarem mózgu dożylnie podawanym rt-PA mogłoby zwiększyć bezpośrednią korzyść z tej terapii w starzejących się społeczeństwach krajów Europy.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. i wsp. ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; 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.
2. Tanne D., Gorman M.J., Bates V.E. i wsp. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older. The t-PA stroke Survey experience. *Stroke* 2000; 31: 370–375.
3. Berrouschot J., Röther J., Gialn J., Kucinski T., Fiehler J., Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old ( $\geq 80$  years) stroke patients. *Stroke* 2005; 36: 2421–2425.
4. Sylaja P.N., Cote R., Buchar A.M., Hill M.D. Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77: 826–829.
5. Oostenbrugge R.J., Huppert R.M.M., Lodder J. Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77: 375–377.
6. Engelter S.T., Reichhart M., Sekoranja L. i wsp. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005; 65: 1795–1798.
7. Engelter S.T., Bonati L.H., Lyrer P. Intravenous thrombolysis in stroke patients of  $\geq 80$  versus  $< 80$  years of age — a systematic review across cohort studies. *Age and Ageing* 2006; 35: 572–580.
8. Holliday R. Ageing in the 21<sup>st</sup> century. *Lancet* 1999; 354 (supl.) SIV4.
9. Saposnik G., Di Legge S., Webster F., Hachinski V. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2005; 65: 1169–1174.
10. Kent D.M., Price L.L., Ringleb P., Hill M.D., Selker H.P. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. A pooled analysis of randomised clinical trials. *Stroke* 2005; 36: 62–65.
11. Elkind M.S., Prabhakaran S., Pittman J. i wsp. Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007; 68: 842–848.
12. Roof R.L., Hall E.D. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *Journal of Neurotrauma* 2000; 17: 367–388.
13. Gebara O.C., Mittleman M.A., Sutherland P. i wsp. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952–1958.
14. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1581–1587.
15. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Stroke* 1993; 24: 35–41.
16. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. i wsp. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet* 2007; 369: 275–282.
17. Ringleb P.A., Schwark Ch., Kohrmann M. i wsp. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2007; 78: 690–693.
18. Martí-Fàbregas J., Bravo Y., Cocho D. i wsp. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovascular Diseases* 2007; 23: 85–90.