

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

Leczenie trombolityczne w udarze niedokrwiennym mózgu

Trombolysis in acute ischemic stroke

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie
² II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Nowoczesne leczenie wczesnej fazy udaru niedokrwiennego mózgu obecnie obejmuje stosowanie leków o udowodnionej skuteczności w udrażnianiu zamkniętych tętnic doprowadzających krew do mózgu. Leczenie trombolityczne z zastosowaniem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, alteplaza) jako jedyny spełnia kryteria leku o skuteczności udowodnionej w badaniach klinicznych i powodującego stosunkowo niewiele działań niepożądanych, pod warunkiem podania go w czasie do 3 godzin od wystąpienia objawów udaru niedokrwiennego mózgu. Obecnie prowadzone są badania nad rozszerzeniem okna terapeutycznego do leczenia rt-PA, a co za tym idzie zwiększeniem liczby chorych leczonych, a także zwiększeniem efektywności leczenia trombolitycznego. Badania kliniczne i nasze własne doświadczenia potwierdzają wyższą skuteczność alteplazy od innych znanych sposobów leczenia.

Summary

Contemporary treatment of acute ischemic stroke focuses on drugs inducing early reperfusion of occluded arteries leading blood to the brain. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA, alteplase) is the only agent proved to be effective in clinical trials and having a considerably low rate of adverse effects if introduced within 3 hours of stroke symptom onset. Recently studies on expanding the therapeutic window, what could result in increasing the number of treated patients and inducing rt-PA efficacy are being performed. Clinical trials and our experience confirm it's higher efficacy compared to other known stroke treatments.

Słowa kluczowe: udar mózgu, rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu, okno terapeutyczne

Key words: stroke, therapeutic window, recombinant tissue plasminogen activator

Udar mózgu jest drugą co do częstości przyczyną zgonów na świecie i najczęstszą przyczyną niesprawności u osób dorosłych (Bergen i in., 2002). 73 do 86% udarów powstaje na podłożu niedokrwienia mózgu spowodowanego przez zakrzep lub zator (Sudlow i in., 1997). Ze względu na społeczne obciążenia związane z chorobą, ciągle poszukuje się nowych metod leczenia mogących w znaczny sposób przyczynić się do zmniejszenia negatywnych skutków zdrowotnych i społecznych. Obecnie istnieją dwa kierunki badań nad leczeniem ostrej fazy

udarzu mózgu: nad terapią neuroprotekcijną i reperfuzyjną, polegającą na wczesnym przywróceniu krążenia w okolicach mózgu objętych zawałem.

W ponad 100 badaniach klinicznych z lekami neuroprotekcijnymi nie wykazano ewidentnych klinicznych korzyści wynikających z ich zastosowania (Gladstone i in., 2002).

Do leków o działaniu reperfuzyjnym stosowanych w udarze niedokrwiennym mózgu należą trzy grupy:

1. Leki przeciwplatekcyjne
2. Leki przeciwzakrzepowe
3. Leki trombolityczne.

Spośród leków przeciwplatekcyjnych aspiryna jest obecnie lekiem z wyboru w większości udarów niedokrwiennych mózgu. Jednak dane na temat jej skuteczności w ostrej fazie udaru nie są tak przekonujące, jak dotyczące jej zastosowania w ostrych epizodach wieńcowych, lecz mimo to potwierdzają jej korzystne działanie. W łącznej analizie danych z dwóch randomizowanych badań klinicznych – IST (*International Stroke Trial*) i CAST (*Chinese Acute Stroke Trial*) wykazano, że ma niewielki, lecz znamienny wpływ na zmniejszenie śmiertelności i niepełności po udarze mózgu (International Stroke Trial Collaborative Group, 1997; Chinese Acute Stroke Trial, 1999).

Obecnie prowadzone są badania nad zastosowaniem w udarze niedokrwiennym mózgu innych leków o działaniu antyagregacyjnym – inhibitorów receptora glikoproteiny IIB/IIIA (GP IIB/IIIA) (The EPIC Investigators, 1994). Dotychczas w badaniach eksperymentalnych lub klinicznych w udarze stosowano abciximab i tirofiban (The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators, 2000; Junghaus i in., 2001). Ze stosowaniem leków z tej grupy wiąże się obecnie duże nadzieje, przede wszystkim ze względu na możliwość rozszerzenia okna terapeutycznego powyżej 3 godzin dla agresywnego leczenia reperfuzyjnego. Badanie z abciximabem podawanym dożylnie w czasie do 24 godzin od wystąpienia objawów udaru, przeprowadzonym z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z placebo u 74 chorych wykazało, że lek ten jest stosunkowo bezpieczny (The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators, 2000). Podobnie brak zwiększonego ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego zaobserwowano w grupie 18 pacjentów z postępującym udarem niedokrwiennym mózgu leczonych tirofibanem w porównaniu z siedemnastoosobową grupą kontrolną (Junghaus i in., 2001).

Jednak dopiero duże badania kliniczne, kontrolowane placebo, przeprowadzone z randomizacją dostarczą informacji, czy inhibitory GP IIB/IIIA są skuteczne i będą mogły być stosowane jako standardowe leczenie w ostrej fazie udaru mózgu.

Leki przeciwzakrzepowe

Leczenie przeciwzakrzepowe w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu od dawna było przedmiotem wielu kontrowersji. Pomimo różnych poglądów na temat stosowania tych leków, dowody z badań klinicznych jasno pokazują, że ich

skuteczność jest wątpliwa lub też korzyści ze stosowania tych leków są niwelowane przez występowanie powikłań krwotocznych. We wspomnianym wcześniej badaniu IST wykazano, że heparyna niefrakcjonowana podawana podskórnie istotnie zmniejszała ryzyko wczesnego nawrotu udaru mózgu, lecz efekt ten był całkowicie zniwelowany przez ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych (International Stroke Trial Collaborative Group, 1997). Próbowano stosować również heparyny drobnocząsteczkowe i heparynoidy. Nadroparyna powodowała znamię więcej powikłań krwotocznych od placebo i nie odnotowano żadnych korzyści klinicznych (Hommel i in., 1998). Dalteparyna była badana we wczesnym leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych ze współistniejącym migotaniem przedsionków. W porównaniu z aspiryną wyższy był odsetek powikłań krwotocznych, a co ciekawe również większe było ryzyko wystąpienia wczesnego powtórnego udaru niedokrwiennego (Berge i in., 2000). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z danaparoidem (The TOAST Publication Committee, 1998). Dla innych leków z tej grupy również nie wykazano ewidentnych korzyści z zastosowania w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu.

Według zaleceń EUSI (*European Stroke Initiative*) leczenie heparyną w pełnej dawce dopuszcza się w niektórych przypadkach: choroba serca z dużym ryzykiem powtórnego zatoru, rozwarstwienie tętnicy szyjnej lub jej duże zwężenie w okresie przedoperacyjnym (The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee, 2003).

W tym roku opublikowane zostały wyniki wieloośrodkowego badania ARGIS II z bezpośrednim inhibitorem trombiny – argatrobanem, podawanym w ostrej fazie udaru mózgu, przeprowadzonego z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo na grupie 171 chorych. Wykazano, że nie ma istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania powikłań krwotocznych i zgonu u pacjentów leczonych wysokimi i niskimi dawkami argatrobanu, oraz w grupie kontrolnej (LaMonte i in., 2004). Jednak dokładniejsza ocena jego skuteczności wymaga dalszych badań.

Leki trombolityczne

Mechanizm działania leków trombolitycznych polega na przekształceniu plazminogenu w silny enzym proteolityczny – plazminę, która powoduje lizę włókniaka i co za tym idzie – udrożnienie naczynia zamkniętego przez materiał zakrzepowy.

Obecnie obowiązuje podział leków trombolitycznych na trzy generacje (Iqbal i in., 2001):

- I generacja
 - Streptokinaza
 - Urokinaza
- II generacja
 - Rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rt-PA, alteplaza)
 - Acylowany kompleks streptokinazy z plazminogenem (APSAC)

- Prourokinaza (scu-PA)
- III generacja
 - Reteplaza (r-PA)
 - Lanoteplaza (n-PA)
 - Tenekteplaza (TNK-t-PA)
 - Stafylokinaza (PEG-Sak)
 - Saruplaza (r-scu-PA)
 - Aktywator plazminogenu uzyskany ze śliny nietoperza (DSPA, desmoteplaza)
 - Fibrolaza (fib).

Leki I generacji powodują uogólnioną fibrynolizę, co wiąże się również z większą tendencją do powodowania powikłań krwotocznych. Leki II generacji wykazują większe powinowactwo do włókniaka i gromadzą się w miejscu powstania zakrzepu, powodując lokalną aktywację plazminy. Natomiast leki III generacji są efektem dalszego modelowania i doskonalenia cząsteczki aktywatora plazminogenu, oraz dalszych poszukiwań substancji trombolitycznych.

Leczenie trombolityczne jest obecnie szeroko stosowane w świeżym zawałe mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych, które w sumie objęły ponad 150 000 chorych wykazano, że istotnie zmniejsza śmiertelność i poprawia odległe rokowanie. Z analiz wynika, że redukcja śmiertelności, w porównaniu z placebo lub innymi metodami leczenia, wynosiła 25–30% (Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group, 1994). Korzyści z leczenia trombolitycznego notuje się przy włączeniu w ciągu 12 godzin od wystąpienia bólu zawałowego, przy czym są największe, kiedy terapię rozpoczyna się w czasie 1–2 godzin (redukcja śmiertelności o 50%).

Tromboliza jest również leczeniem z wyboru w zatorowości płucnej, aczkolwiek dane o jej skuteczności pochodzą z kontrolowanych randomizowanych badań, przeprowadzonych na niewielkiej liczbie chorych. Jej znaczenie jednak nie zostało jak dotychczas określone w dużych randomizowanych badaniach klinicznych (Goldhaber, 2001).

Leczenie trombolityczne znalazło również zastosowanie w leczeniu zatorów tętnic kończyn, oraz kręzkowych.

W związku z szerokim zastosowaniem leków trombolitycznych w zakrzepowych i zatorowych chorobach tętnic, przede wszystkim w zawałe mięśnia serca podjęto również próby ich zastosowania w terapii udaru niedokrwiennego mózgu, głównie ze względu na bardzo podobną patogenezę wyżej wymienionych schorzeń. Niestety dużym ograniczeniem metody, której założenia wydają się być logiczne jest występowanie powikłań krwotocznych. Wśród nich szczególnie ważne jest ryzyko wystąpienia objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych, w tym wtórnego ukrwotocznienia ogniska zawałowego. Stało się to przedmiotem szczególnej wagi ponieważ wyżej wymienione działania niepożądane były obserwowane u chorych otrzymujących takie leczenie z innych wskazań niż udar mózgu.

Przeprowadzono trzy duże randomizowane badania kliniczne z dożylnie podawaną streptokinazą do 6 godzin od wystąpienia udaru (badania MAST

i MAST-E), oraz do 4 godzin (ASK). Wyniki jednoznacznie wskazują, że znamiennie zwiększa ona ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych i śmiertelność (Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group, 1995; The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group, 1996; Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group, 1996).

Wprowadzenie leków trombolitycznych II generacji, wykazujących większe powinowactwo do włókniaka i selektywne działanie w miejscu zakrzepu, rozbudziło nadzieje na zmniejszenie częstości i ciężkości powikłań krwotocznych i uzyskanie wymiernych efektów pod postacią zmniejszenia śmiertelności i stopnia niesprawności po udarze mózgu.

Pośród wszystkich leków trombolitycznych podawanych dożylnie w udarze mózgu jedynie rekombinowany tkankowy aktywator plazmingenu (rt-PA, alteplaza) ma skuteczność udowodnioną w randomizowanych badaniach klinicznych (Wardlaw, 2001). Najważniejszym z nich było badanie NINDS przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo w krajach Ameryki Północnej, w którym przyjęto 3-godzinne okno czasowe od wystąpienia objawów i dawkę 0,9 mg/kg m.c., według schematu: 10% w bolusie przez 1–2 min. i resztę w godzinnym wlewie (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Wykazano w nim, że alteplaza zwiększa o 30% szanse na odzyskanie sprawności po 3 miesiącach, co jest równoznaczne z tym, że aby uzyskać pełne wyzdrowienie u 1 chorego należy leczyć 7 (NNT – *Number Needed to Treat* = 7). Pomimo że w grupie otrzymującej alteplazę znamiennie częściej obserwowano występowanie objawowego krwotoku śródczaszkowego do 36 godzin od rozpoczęcia leczenia (6,4% vs. 0,6% w grupie placebo), to różnica w śmiertelności w 3-miesięcznym okresie obserwacyjnym nie była statystycznie istotna (17% vs. 21% w grupie placebo). W innych dużych badaniach wyniki nie były już tak obiecujące.

W badaniu ATLANTIS dawka podawanego leku była taka sama jak w badaniu NINDS, zaś okno czasowe początkowo wynosiło 6 godzin, lecz po zaistnieniu pewnych zastrzeżeń co do istniejących zagrożeń skrócono je do 5 (Clark i in., 2000). Ponieważ rt-PA podawany dożylnie do 3 godzin od wystąpienia objawów udaru był już wówczas zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, szczegółowej analizie poddano grupę chorych leczonych w przedziale czasowym 3–5 godzin, którzy jeszcze potencjalnie mogli odnieść korzyści z leczenia (Clark i in., 1999). Jako pierwotny punkt końcowy przyjęto punktację w skali udarowej NIH (*National Institute of Health Stroke Scale* – stosowaną do oceny stopnia deficytu neurologicznego u chorych z udarem mózgu; opisuje stan świadomości, stopień niedowładów, zborność, mowę, zaburzenia wzrokowe i gałkoruchowe oraz zespół zaniedbywania; im wyższa ilość uzyskanych punktów tym gorszy stan pacjenta) równą lub mniejszą od 1 po 90 dniach, co odpowiada całkowitemu wyzdrowieniu lub dyskretnemu deficytowi neurologicznemu. Różnica pomiędzy grupą leczoną aktywnie a placebo nie była znamienna statystycznie (po 34%). Jednocześnie częściej występowały objawowe krwawienia śródczaszkowe u chorych otrzymujących alteplazę (6,7% vs. 1,3 w grupie placebo).

Badanie ECASS było pierwszym opublikowanym dużym badaniem przeprowadzonym z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo z alteplazą w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu na kilka miesięcy przed ogłoszeniem badania NINDS (Hacke i in., 1995). Dawka podawanego rt-PA była większa niż w badaniach NINDS i ATLANTIS – 1,1 mg/kg m.c., a okno czasowe wynosiło 6 godzin. Pierwotnym punktem końcowym była sprawność chorych po 90 dniach oceniana w skali ADL Barthel i Rankina. Wyniki badania ECASS budzą wiele kontrowersji, ponieważ z grupy 620 pacjentów włączonych do badania aż 109 miało pewne odstępstwa od protokołu i pomimo, że w pozostałej populacji zanotowano statystycznie znamienne różnicę na korzyść alteplazy (skala Rankina po 3 miesiącach 0–141% vs. 29% w grupie placebo), w łącznej analizie danych takowej już nie obserwowano.

Badanie ECASS II zaprojektowano, aby rozwiązać wątpliwości co do skuteczności alteplazy, które powstały po analizie wyników poprzedniego (Hacke i in., 1998). Okno czasowe nadal wynosiło 6 godzin, natomiast zmniejszono dawkę leku do 0,9mg/kg m.c. Jako punkt końcowy określono stan sprawności po 90 dniach (efekt korzystny 0–1 w skali Rankina i niekorzystny 2–5 i zgon). Pomimo że zanotowano tendencję na korzyść rt-PA (korzystny efekt u 54,3% i 46,0% w grupie placebo), różnica ta nie była znamienne statystycznie.

W łącznej analizie tych badań, gdzie jako efekt korzystny przyjęto wynik 0–1 w Skali Rankina, 0–1 w skali udarowej NIH i 95–100 w skali ADL Barthela potwierdzono skuteczność rt-PA u chorych leczonych do 180 min. (The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators, 2004). Okazało się jednak, że statystycznie znamienne skuteczność utrzymuje się przy rozpoczęciu terapii do 270 min.

Metodą o udowodnionej skuteczności jest również tromboliza dotętnicza, kiedy podaje się lek bezpośrednio do lub w pobliżu zakrzepu cewnikując tętnice domózgowe lub mózgowo do 6 godzin od wystąpienia udaru mózgu. W badaniach PROACT i PROACT II porównywano skuteczność leczenia prourokinazą w oknie czasowym do 6 godzin od wystąpienia udaru mózgu z placebo u chorych ze stwierdzoną niedrożnością tętnicy środkowej mózgu (del Zoppo i in., 1998; Furlan i in., 1999). W badaniu PROACT wykazano, że rekanalizacja występowała u 57,7% chorych otrzymujących prourokinazę w porównaniu z 14,3% placebo, co było znamienne statystycznie (del Zoppo i in., 1998). Wtórne ukrwotocznienie ogniska niedokrwiennego występowało u 15,4% leczonych aktywnie i u 7,1% w grupie placebo, a różnica ta nie była istotna statystycznie. W badaniu PROACT II również z prourokinazą pierwotnym punktem końcowym był stopień sprawności po 90 dniach (skala Rankina 0–2) (Furlan i in., 1999). W grupie leczonej aktywnie liczba pacjentów samodzielnych po 3 miesiącach wynosiła 40%, zaś w grupie placebo 25%. Udrożnienie tętnicy środkowej mózgu zanotowano odpowiednio u 66% i 18% leczonych. Obydwie zmienne były znamienne statystycznie. Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy w śmiertelności. Tromboliza dotętnicza jest również próbowana w leczeniu niedrożności tętnicy szyjnej wewnętrznej, a także zakrzepicy tętnic kręgowych i podstawnej (Hacke i in., 1988).

Pomimo bardzo obiecujących wyników tromboliza podawana dożylnie ma również niestety duże ograniczenia. Przede wszystkim wcześniej wspomniane okno czasowe – jedynie ok. 20–25% chorych przybywa do szpitala w ciągu 3 godzin od wystąpienia udaru, a w związku z tym, że przed leczeniem należy pacjenta zbadać, wykonać tomografię komputerową mózgu, oraz podstawowe badania krwi, liczba pacjentów, u których można rzeczywiście w ciągu tego czasu rozpocząć leczenie spada do 15–20%. Wskazania obejmują jedynie osoby poniżej 80 roku życia. Biorąc pod uwagę to, że wiek jest jednym z najważniejszych czynników udaru mózgu również stanowi to kolejne istotne ograniczenie.

Tomografia komputerowa mózgu jest podstawowym badaniem w diagnostyce udaru mózgu. Przede wszystkim ma na celu różnicowanie udaru niedokrwiennego z krwotocznym, a także innymi chorobami mogącymi powodować podobne objawy (np. guz mózgu). W świetle leczenia trombolitycznego bardzo ważna jest ocena zmian niedokrwiennych. Uważa się, że wystąpienie znacznego obrzęku i zmian hipodensyjnych jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wtórnego ukrwotoczenia ogniska udarowego. Zakres tzw. penumbry, czyli obszar mózgu objęty zawałem, który może być potencjalnie uratowany przez wczesne przywrócenie krążenia, można oceniać również za pomocą badań dyfuzyjnych (DWI – *diffusion-weighted imaging*) i perfuzyjnych (PWI – *perfusion-weighted imaging*) rezonansu magnetycznego. Metoda ta jest jednak rzadko stosowana ze względu na małą dostępność i stosunkowo długi czas trwania badania. Obecnie uważa się, że wystąpienie wczesnych zmian niedokrwiennych w badaniu tomografii komputerowej, takich jak hiperintensywny sygnał tętnicy szyjnej (HMCAS – *hiperdense middle cerebral artery sign*), wygładzenie bruzd mózgu, zatarcie granic jąder podkorowych, oraz wstęgi wyspy nie są przeciwwskazaniami do leczenia trombolitycznego.

Jak wspomniano wcześniej krwawienie wewnątrz lub zewnątrzczaszkowe jest najpoważniejszym powikłaniem leczenia trombolitycznego. Przy kwalifikacji trzeba zwrócić uwagę na hemostazę, ponieważ jej zaburzenia w znacznym stopniu zwiększają ryzyko wystąpienia krwawienia. Nieprawidłowo wysoki wskaźnik INR (większy niż 1,4–1,5), również związany z leczeniem doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, a także małopłytkowość (poniżej 100000 w ml) są przeciwwskazaniami do podawania alteplazy. Należy pamiętać również o leczeniu heparyn z czasem APTT przekraczającym normę laboratorium. Również stan zwiększonego ryzyka krwawienia nie wynikający z zaburzeń hemostazy, jak choroba wrzodowa żołądka w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ciężka choroba wątroby z niewydolnością, marskością lub nadciśnieniem wrotnym, żylaki przełyku, ostre zapalenie trzustki, współistniejąca choroba nowotworowa o dużym ryzyku krwawienia, malformacja naczyniowa, tętniak, rozwarstwienie aorty, duży zabieg operacyjny lub rozległy uraz w okresie ostatnich 3 miesięcy. Oraz inne jatrogenne przyczyny, jak przebyty w ciągu ostatnich 10 dni urazowy zewnętrzny masaż serca, oraz niedawne nakłucie naczynia krwionośnego w miejscu nie poddającym się uciskowi, np. żyła szyjna, podobojczykowa. Do ważnych przeciwwskazań należy również retinopatia krwotoczna, występująca przede wszystkim w przebiegu cukrzycy, oraz bakteryjne zapalenie wsierdza. Napady padaczkowe poprzedzające lub rozpoczynające

objawy wykluczają włączenie alteplazy z dwóch powodów: po pierwsze w trakcie napadu może dojść do urazu i związanego z nim krwawienia; po drugie deficyt neurologiczny powstały po udarze może wcale nie być spowodowany przez niedokrwienie, tylko przez porażenie ponapadowe, zwane również porażeniem Todda. Poza tym napady padaczkowe częściej występują przy udarach krwotocznych. Hipoglikemia poniżej 50 mg % też stanowi przeciwwskazanie do leczenia trombolitycznego, gdyż w jej przebiegu również mogą wystąpić objawy ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Inaczej przedstawia się problem hiperglikemii (powyżej 400 mg %). W tych przypadkach często występuje angiopatia i co za tym idzie zwiększone ryzyko krwotoku przy podaniu rt-PA. Zawsze należy brać pod uwagę jakikolwiek przebyte niedawno krwotok zagrażający życiu. Mówiąc o przeciwwskazaniach związanych z krwawieniem nie można zapomnieć o tych związanych z chorobami mózgu i naczyń wewnątrzczaszkowych, przede wszystkim kliniczne lub radiologiczne podejrzenie krwawienia wewnątrzczaszkowego, stwierdzona malformacja naczyniowa, a także przebyte w przeszłości krwotok podpajęczynówkowy i inne przebyte lub czynne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (np. choroba nowotworowa, tętniak, przebyte zabiegi operacyjne z otwarciem czaszki lub kręgosłupa).

Oprócz wykluczenia przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego trzeba pamiętać o znaczeniu stanu klinicznego pozwalającego na leczenie pacjentów. Przede wszystkim stan neurologiczny. U chorego musi być stwierdzony deficyt pod postacią zaburzeń mowy, czynności ruchowych, poznawczych, gałkoruchowych, widzenia i/lub zespołu zaniedbywania. Objawy wskazujące na udar mózdzku dyskwalifikują chorego ze względu na niewielki stopień upośledzenia i skłonność do samoistnego ustępowania. Nie bez znaczenia pozostaje stopień nasilenia objawów. Nie powinny być leczone osoby, u których deficyt neurologiczny ma tendencję do ustępowania w obserwowanym czasie do 3 godzin od wystąpienia, co wskazuje na to, że być może mamy do czynienia z przemijającymi zaburzeniami krążenia mózgowego (TIA – *transient ischemic attack*). Poza tym przy niewielkim stopniu nasilenia objawów należy się zastanowić, czy możliwe szkody powstałe na skutek powikłań leczenia mogą przewyższać spodziewane korzyści. Jednak nawet jeśli mamy do czynienia z izolowanymi neurologicznymi objawami, jak np. afazja lub niewielki niedowład kończyn uważa się, że należy leczyć rt-PA. Z drugiej strony ciężkie udary, kiedy ilość punktów w skali udarowej NIH przekracza według różnych źródeł 23 do 25 dyskwalifikują chorych ze względu na wysokie ryzyko wtórnego ukrwotoczenia ogniska udarowego. Nie bez znaczenia pozostaje również kwestia nadciśnienia tętniczego. Dopuszczalne górne wartości przy leczeniu trombolitycznym wynoszą 180 mmHg dla skurczowego i 110 mmHg dla rozkurczowego. Wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku. Protokół SITS (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Bezpieczne Stosowanie Trombolizy w Udarze Mózgu*), o którym będzie mowa w dalszej części artykułu nie dopuszcza utrzymywania go w tych granicach za pomocą intensywnego leczenia (leki hipotensyjne podawane dożylnie) podczas wlewu rt-PA. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Udarowego (ASA – *American Stroke Association*)

natomiast dopuszczają taką ewentualność (Stroke Council of the American Stroke Association, 2003). Oczwistym przeciwwskazaniem jest również ciąża i okres karmienia piersią.

Najpoważniejszym i jednocześnie najczęstszym powikłaniem leczenia jest objawowy krwotok wewnątrzczaszkowy. W trakcie podawania alteplazy stwierdzono również występowanie zaburzeń rytmu pod postacią bradykardii, tachykardii, nadkomorowych i komorowych. W związku z tym pacjenci w trakcie leczenia powinni mieć monitorowane ciśnienie tętnicze i czynność serca.

W oparciu o wyniki badania NINDS alteplaza została zarejestrowana do stosowania w udarze w czasie 3 godzin od wystąpienia objawów w 1996 roku w Stanach Zjednoczonych, później w Kanadzie (1999), Ameryce Południowej, Japonii i Australii (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Pomimo długoletniego stosowania w wyżej wymienionych krajach, w Europie była ona w znacznym stopniu ograniczona. W Niemczech została zarejestrowana do stosowania w udarze niedokrwiennym mózgu w 2000 roku, zaś w innych krajach stosowana była jedynie w specjalistycznych ośrodkach i to prawie wyłącznie w ramach programów naukowych. W 2002 roku alteplaza została zaakceptowana przez Europejską Agencję ds. Kontroli Leków (EMA – *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) do stosowania w krajach Unii Europejskiej, Szwajcarii, Norwegii i Islandii. Warunkiem akceptacji było prowadzenie przez 3 kolejne lata (2002–2005) monitorowania leczenia (badanie SITS-MOST – *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study* – Bezpieczne Stosowanie Trombolizy w Udarze Mózgu – Badanie Monitorujące) oraz przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leku w czasie 3–4 godzin od wystąpienia udaru mózgu (ECASS III) (Kaste, 2003). Dopiero na podstawie uzyskanych wyników EMA ostatecznie podejmie decyzję o ewentualnej rejestracji leku. W celu kontroli bezpieczeństwa leczenia udaru niedokrwiennego mózgu alteplazą stworzono internetowy rejestr – SITS-ISTR (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register* – Bezpieczne Stosowanie Trombolizy w Udarze Mózgu – Międzynarodowy Rejestr Trombolizy w Udarze Mózgu), w którym poza wyżej wymienionymi biorą udział kraje Europy Wschodniej, Turcja, Chiny, Kolumbia i Australia. W oparciu o nią w krajach objętych prawodawstwem EMA prowadzone jest badanie SITS-MOST. Koordynatorem badania jest Profesor Nils-Gunnar Wahlgren z Instytutu Karolinska w Sztokholmie, gdzie również znajduje się centrala badania i baza danych. Szczegółowe informacje dotyczące badania, a także wejście do sieciowej bazy danych znajduje się na stronie internetowej <http://www.acutestroke.org/>.

W listopadzie 2003 roku alteplaza została zarejestrowana do stosowania w udarze mózgu również w Polsce. Warunki akceptacji są niemal identyczne jak te ustalone przez EMA. Planowane jest przeprowadzenie badania SITS-MOST II w krajach, które mają w tym roku zostać przyjęte do Unii Europejskiej. Rejestr SITS już jest prowadzony w Polsce i należy zgłaszać do niego chorych z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych rt-PA. Ośrodkiem koordynującym jest

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (kierownik: prof. Anna Członkowska). Szczegółowych informacji dotyczących rejestru można uzyskać u dr Adama Kobayashi (e-mail: akobayas@amwaw.edu.pl). Obecnie leczenie trombolityczne w Polsce prowadzone jest w ramach Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Sercowo-Naczyniowych POLKARD. W 2003 roku leczonych było 32 chorych. W 2004 zakontraktowano 150 procedur, a dotychczas wykonano 56. W II Klinice Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii od 2003 roku rt-PA otrzymało 30 chorych (w tym 12 w ramach badania klinicznego IST-3 – patrz dalej).

Od 1995 r. w II Klinice Neurologicznej prowadzona jest baza danych, w której są rejestrowani wszyscy pacjenci hospitalizowani z powodu udaru mózgu. Do końca 2003 roku w klinice było leczonych 1533 chorych z udarem niedokrwiennym. Przeprowadziliśmy analizę, z której wynika, że po spełnieniu wszystkich kryteriów włączenia i wyłączenia 71 kwalifikowało się do leczenia trombolitycznego. Stanowią oni 4,6%. Pod uwagę wzięliśmy chorych, którzy dotarli do szpitala w czasie 2 godzin, gdyż przyjmuje się, że czas kiedy wykonuje się ocenę stanu neurologicznego i wszystkie badania dodatkowe (tomografia komputerowa mózgu, wskaźnik INR, poziom glikemii i płytek krwi i inne) oraz zbiera dokładny wywiad i ewentualnie uzyskuje zgodę chorego lub rodziny na leczenie wynosi ok. 1 godziny. Określa się go mianem *door to needle time*, co dokładnie oznacza czas od przybycia na izbę przyjęć do podania leku. Nasze dotychczasowe doświadczenia (od 1 października 2003 r. do 31 września 2004 r. hospitalizowano 293 chorych z udarem niedokrwiennym, spośród których 18 było rutynowo leczonych alteplazą – 6,14%) odzwierciedlają tę proporcję i odpowiadają wynikom osiąganym w ośrodkach prowadzących leczenie trombolityczne na całym Świecie. U 12 (66,7%) zaobserwowano znamiennej wczesną poprawę, zdefiniowaną jako poprawa o 4 lub więcej punktów w skali NIH lub całkowite ustąpienie deficytu neurologicznego. Dla 11 z nich wykonano obserwacje po 3 miesiącach od wystąpienia udaru. Sześcioro spośród nich (54,5%) było samodzielnych w zakresie czynności dnia codziennego. Nie zanotowano wystąpienia objawowych krwotoków wewnątrzczaszkowych. Zaobserwowano trzy bezobjawowe krwotoki śród-mózgowe. Czworo pacjentów zmarło – troje z powodu zawału mięśnia serca, jeden z powodu zatorowości płucnej.

Jak wspomniano wcześniej zastosowanie leczenia trombolitycznego jest ograniczone przez 3-godzinne okno czasowe. Pomimo doniesień, że ok. 22% chorych z udarem dociera do szpitala w tym czasie, liczba która rzeczywiście mogłaby otrzymać rt-PA jest znacznie mniejsza (Kleindorfer i in., 2004). Przede wszystkim zebranie wyczerpującego wywiadu, badanie neurologiczne, oraz wykonanie tomografii komputerowej, morfologii, oznaczenia wskaźników krzepnięcia i badań dodatkowych zajmuje średnio ok. godziny, czyli w zasadzie tylko u pacjentów przyjętych w ciągu 2 godzin można rozważać włączenie rt-PA. Liczba ta jest jeszcze mniejsza kiedy uwzględnimy wiek (udar mózgu jest chorobą osób w podeszłym wieku), a także wszystkie przeciwwskazania. Pomimo jasno sformułowanych wskazań i przeciwwskazań i przeprowadzenia badań klinicznych na ponad

5000 pacjentów proporcje pomiędzy spodziewanymi korzyściami i powikłaniami nadal nie są do końca udokumentowane. Jak wspomniano wcześniej istnieją przesłanki, że pacjenci, u których rozpoczęto leczenie powyżej 3 godzin od wystąpienia udaru mogą odnieść korzyści (The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators, 2004). Między innymi dlatego są obecnie prowadzone badania kliniczne nad rozszerzeniem wskazań do leczenia trombolitycznego. Jednym z takich badań jest ECASS III (*European Cooperative Acute Stroke Study III*), w którym oceniane jest rozszerzenie okna terapeutycznego do 4 godzin z zachowaniem innych dotychczasowych wskazań do leczenia trombolitycznego. Jest to badanie prowadzone z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo. Innym badaniem jest badanie IST-3 (*International Stroke Trial – 3: Thrombolysis*), koordynowane przez Profesora Petera Sandercocka z Uniwersytetu w Edynburgu w Wielkiej Brytanii, prowadzone również w Polsce. Założeniem badania jest określenie:

- Czy istnieje grupa chorych odnosząca korzyści z leczenia w czasie 3 godzin od wystąpienia objawów, pomimo nie spełniania innych kryteriów?
- Czy istnieją korzyści z leczenia w czasie od 3 do 6 godzin?
- Czy pacjenci powyżej 80 roku życia powinni być leczeni?
- Jakie zmienne kliniczne i radiologiczne wpływają na skuteczność leczenia?

Kryteria włączenia do badania są następujące:

- kliniczne objawy ostrego udaru niedokrwiennego mózgu
- znany dokładny czas wystąpienia objawów i możliwe rozpoczęcie leczenia do 6 godz. od wystąpienia objawów udaru
- wykluczenie krwotoku śródmózgowego oraz innych zmian strukturalnych, których objawy mogą naśladować udar (np. guzy mózgu) w badaniu tomografii komputerowej.

Badanie jest prowadzone z randomizacją, metodą próby otwartej, kontrolowane leczeniem standardowym (aspiryna). Do badania nie powinni być włączani pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia rt-PA z zarejestrowanych wskazań. Z czego wynika, że również ci rejestrowani w programie SITS też nie powinni być włączani do IST-3. Oczywiście nie powinni być włączani pacjenci, którzy mają przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego: podejrzenie krwawienia wewnątrzczaszkowego, szybkie ustępowanie objawów, niedawno przebyty uraz i duży zabieg operacyjny w czasie ostatnich 21 dni, zaburzenia krzepnięcia lub czynności płytek, ciąża lub możliwość zajścia w ciążę i okres karmienia piersią, leczenie przeciwzakrzepowe, chorobę nowotworową, w tym przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, oraz nakłucie tętnicy w miejscu nie poddającym się uciskowi w czasie ostatnich 7 dni. Badanie docelowo ma objąć 6000 chorych. W II Klinice Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie dotychczas włączono do badania 20 chorych (10 w grupie leczonej aktywnie rt-PA i 10 w grupie kontrolnej). Szersze informacje dotyczące tego badania można uzyskać na stronie internetowej www.ist3.com. Krajowym koordynatorem badania w Polsce jest prof. Anna Członkowska. Do udziału zapraszamy wszystkich zainteresowanych leczeniem trombolitycznym. Jest to projekt akademicki, nie

sponsorowany przez przemysł farmaceutyczny. Uczestnicy programu otrzymują materiały informacyjne i szkoleniowe dotyczące oceny stanu neurologicznego i interpretacji badań tomografii komputerowej mózgu w udarze, oraz uczestniczą w spotkaniach, podczas których mogą spotkać się z koordynatorami badania i wymienić się swoimi doświadczeniami. Zainteresowanych prosimy o kontakt z dr Adamem Kobayashi (adres e-mail: akobayas@amwaw.edu.pl).

Z wyników badań klinicznych, a także dotychczasowych doświadczeń II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii wynika, że leczenie trombolityczne może dawać wymierne efekty w leczeniu udaru niedokrwienego mózgu, pomimo ryzyka związanego przede wszystkim z powikłaniami krwotocznymi. Okazuje się, że w programie SITS ilość zanotowanych tego typu zdarzeń jest niższa niż w zakończonych badaniach klinicznych i obserwacyjnych. Odpowiedni dobór chorych i ścisłe przestrzeganie protokołu leczenia może w znacznym stopniu ograniczyć ich występowanie. Ponieważ do leczenia trombolitycznego kwalifikuje się tylko niewielki procent chorych z udarem mózgu, prowadzone są badania nad rozszerzeniem wskazań, jak np. wyżej wymienione IST-3 i ECASS III. Inne kierunki badań nad leczeniem trombolitycznym obejmują wprowadzanie nowych metod mogących zwiększyć jej skuteczność, jak np. wspomaganie ultradźwiękami poprzez ciągłe monitorowanie pacjentów aparatem do badania Dopplera przezczaszkowego (Alexandrov i in., 2004). Również prowadzone są badania nad nowymi lekami trombolitycznymi, jak desmoteplaza, która jest składnikiem śliny nietoperza i jest obecnie w II fazie badań klinicznych: DIAS i DEDAS (Liberatore i in., 2003). Skuteczność alteplazy przy rozszerzonych wskazaniach i innych leków trombolitycznych może zostać określona dopiero po zakończeniu randomizowanych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Alexandrov A.V., Wojner A.W., Grotta J.C., for the CLOTBUST Investigators: CLOTBUST: Design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J. Neuroimaging* 2004, 14, 108–112.
2. Berge E., Abdelnoor M., Nakstad P.H., Sandset P.M.: Low molecular weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: A double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000, 355, 1205–1210.
3. Bergen D.C., Silberberg D.: Nervous system disorders: a global epidemic. *Arch. Neurol.* 2002, 59, 1194–1196.
4. Chinese Acute Stroke Trial (CAST): Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1999, 349, 1641–1649
5. Clark W., Albers G.W., Madden K.P., Hamilton S., for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators: The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g). Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *Stroke* 2000, 31, 811–816.
6. Clark W., Wissman S., Albers G.W., Jhamandas J., Madden K.P., Hamilton S., for the ATLANTIS Stroke Study Investigators: Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *JAMA* 1999, 282, 2019–2026.

7. Del Zoppo G.J., Higashida R.T., Furlan A.J., and the PROACT Investigators , i wsp.: PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998, 29, 4–11.
8. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994, 343, 311–322.
9. Furlan A.J., Higashida R.T., Wechsler L., Gent M., and the PROACT Investigators , i wsp.: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II STUDY: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 282, 2003–2011.
10. Gladstone D.J., Black S.E., Hakim A.M., for the Heart and Stroke Foundation of Ontario Centre of Excellence in Stroke Recovery: Toward wisdom from failure. Lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 2002, 33, 2123–2136.
11. Goldhaber S.Z.: Thrombolysis in pulmonary embolism. A large-scale clinical trial is overdue. *Circulation* 2001, 104, 2876–2878.
12. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003, 34, 1056–1086.
13. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., et al., for the ECASS Study Group: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995, 274, 1017–25.
14. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., et al., for the Second European Australasian Cooperative Acute Stroke Study Investigators: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998, 352, 1245–1251.
15. Hacke W., Zeumer H., Ferbert A., i wsp.: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988, 19, 1216–1222.
16. Hommel M., for the FISS bis Investigators group.: Fraxiparin in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 1998, 8, 63–68
17. International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997, 349, 1569–1581.
18. Iqbal O., Demir A.M., Hoppensteadt DA i wsp.: Thrombolytic therapy in acute coronary syndrome. W: Pifarre R., Scanlon PJ (red.). Evidence-based management of the acute coronary syndrome. Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia 2001: 147–166.
19. Junghaus U., Seitz R.J., Aulich A., Freund H.J., Siebler M.: Bleeding risk of tirofiban, a non-peptide GPIIb/IIIa platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study. *Cerebrovasc. Dis.* 2001, 12, 308–12
20. Kaste M.: Approval of alteplase in Europe: will it change stroke management? *Lancet Neurology* 2003, 2, 207–208.
21. Kleindorfer D., Kissela B., Schneider A., i wsp.: Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. A population-based study. *Stroke* 2004, 35, e27–e29.
22. LaMonte M.P., Nash M.L., Wang D.Z., Woolfenden A.R., Schultz J., Hursting M.J., Brown P.M., for the ARGIS-1 Investigators: Argatroban Anticoagulation in Patients With Acute Ischemic Stroke (ARGIS-1). A randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke* 2004, 35, 1677–1682.
23. Liberatore G.T., Samson A., Bladin C., Schleuning W.D., Medcalf R.L.: Vampire bat salivary plasminogen activator (desmoteplase). A unique fibrinolytic enzyme that does not promote neurodegeneration. *Stroke* 2003, 34, 537–543.
24. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995, 346, 1509–1514.
25. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA*. 1996, 276, 961–966.

26. Sudlow C.L.M., Warlow C.P.: Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 1997, 28, 491–499.
27. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators: Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation study. *Stroke* 2000, 31, 601–609.
28. 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.
29. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 956–961.
30. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc. Dis.* 2003, 16, 311–337.
31. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N. Eng. J. Med.* 1995, 333, 1581–1587.
32. The TOAST Publication Committee: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998, 279, 1265–1272
33. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 145–150.
34. Wardlaw J.M.: Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* 2001, 57, S69–S76.