

EFIKASNOST FIBRINOLITIČKE TERAPIJE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM ISHEMIČNIM MOŽDANIM UDAROM

Tatjana Bošković-Matić, Gordana Tončev, Svetlana Miletić-Drakulić, Zorica Knežević i Aleksandar Gavrilović
Klinika za Neurologiju, Klinički Centar Kragujevac

THE EFFECTIVENESS OF FIBRINOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Tatjana Boskovic Matic, Gordana Toncev, Svetlana Miletić Drakulic, Zorica Knezevic and Aleksandar Gavrilovic
Clinic for neurology, Clinical Center of Kragujevac

SAŽETAK

Moždani udar je među vodećim uzrocima smrti u svetu na drugom mestu, a prvi je uzrok smrtnosti u bolničkim uslovima u Srbiji. Sistemska trombolitička terapija u prva 3 sata od nastanka akutnog ishemičnog moždanog udara (AIMU) u Kliničkom centru Kragujevac primenjena je prvi put 15. maja 2006. godine.

Cilj rada je procena efikasnosti fibrinolitike terapije kod bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom u prva tri sata od pojave simptoma bolesti.

Metode: Analizirani su bolesnici koji su u četvorogodišnjem periodu primili fibrinolitiku terapiju na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Kragujevac. Dijagnoza AIMU je postavljena na osnovu kliničke slike i kompjuterizovane tomografije (KT) mozga. Neurološki deficit je procenjivan NIHSS skorom pre terapije, u toku i nakon 24 sata od terapije. Kod svih pacijenata je u daljem lečenju urađen kontrolni KT endokranijuma, kolor dopler krvnih sudova vrata i većinom magnetna rezonanca (MRI) endokranijuma, kao i ostala dijagnostika, podrazumevajući laboratorijske osnovne analize, imunoserološka i po potrebi ostala ispitivanja. Procena funkcionalnog oporavka posle 30 i 90 dana vršena je pomoću modifikovane Ranking skale i Barthelovog indeksa.

Rezultati: Od 1. maja 2006. godine do 30. aprila 2010. godine hospitalizovano je 3155 bolesnika (1644 muškarca i 1511 žena) sa dijagnozom AIMU. Prosečna starost bolesnika sa AIMU bila je $69,30 \pm 11,14$ godina. Smrtni ishod je imalo 29,40% bolesnika. Fibrinolitiku terapiju primilo je 32 bolesnika prema dogovorenim kriterijumima, što čini 1,01% svih AIMU u četvorogodišnjem periodu. Procenat bolesnika koji su primili fibrinolitiku terapiju bio je najveći u 2008. godini (1,3%) a najmanji u 2010. godini kada (u prva četiri meseca) nijedan bolesnik nije primio ovu terapiju. Prosečna starost bolesnika koji su primili fibrinolitiku terapiju bila je 60,58 godina. Muškarci su činili 56,25% (18 bolesnika). Prosečni NIHSS skor pre terapije bio je $14,22 \pm 4,5$; nakon terapije $9,5 \pm 3,9$; a $5,7 \pm 2,2$ nakon 24 sata od terapija. Nakon 3 meseca 71,87% bolesnika je bilo funkcionalno osposobljeno za aktivnosti dnevnog života. Smrtnost je u ovoj grupi bolesnika bila 6,25%. Uzrok smrti nije bio neurološkog porekla. Terapija se dobro podnosila. Zabeležena su 2 intracerebralna hematoma kao posledica terapije, oba klinički asimptomatska.

ABSTRACT

Stroke is the second leading cause of death in the world, while in Serbian hospitals it is the leading cause of mortality.

Systemic thrombolytic therapy in the first three hours from the onset of ischemic stroke (acute ischemic stroke) was first applied in the Clinical Center Kragujevac on May 15, 2006.

Objective: To estimate the effectiveness of fibrinolytic therapy in patients with ischemic stroke in the first three hours from the onset of symptoms.

Methods: The analyses have been conducted upon patients who have received thrombolytic therapy within a period of four years, at the Clinic of Neurology of the Clinical Center of Kragujevac. The diagnosis of acute ischemic stroke was based on clinical and computed brain tomography (CT). Neurological deficit was estimated by NIHSS score before the treatment, during, and 24 hours after the therapy. All patients in further treatment received the control CT of endocranium, color doppler of blood vessels in the neck and in most cases magnetic resonance imaging (MRI) of endocranium and other diagnostics, including basic laboratory analysis, immunoserological tests and other tests as needed. The assessment of functional recovery after 30 and 90 days was based on a modified Ranking Scale and Barthel index.

The result: From May 1, 2006 to April 30, 2010, 3155 patients (1644 men and 1511 women) with diagnosis of acute ischemic stroke were hospitalized. The average age of patients with acute ischemic stroke was 69.30 ± 11.14 years. Lethal outcome was observed in 29.40% patients. 32 patients received fibrinolytic therapy according to the agreed criteria, which is 1.01% of all acute ischemic strokes in a four-year period. The percentage of patients who received thrombolytic therapy was the greatest in 2008 (1.3%) and the lowest in 2010 when (in the first four months), none of the patients received this therapy. The average age of patients who received fibrinolytic therapy was 60.58 years. Males accounted for 56.25% (18 patients). The mean NIHSS score before treatment was 14.22 ± 4.5 , after the treatment 9.5 ± 3.9 and 5.7 ± 2.2 after 24 hours of therapy. After three months, 71.87% of the patients were able to perform functional activity of daily living. Mortality in this group of patients was 6.25%. The cause of death was not of neurological origin. The therapy was well endured. Two intercerebral hematoma were noted as a consequence of therapy, both clinically asymptomatic.

Zaključak: Naši rezultati su pokazali bolji oporavak bolesnika sa AIMU koji su primili intravensku fibrinolizu.

Gljučne reči: moždani udar; ishemija mozga; moždano krvarenje; terapija; fibrinolitički agensi.

UVOD

Moždani udar je među vodećim uzrocima smrti u svetu na drugom mestu (1), a prvi uzrok smrtnosti u bolničkim uslovima u Srbiji (2). Takođe je među vodećim onesposobljavajućim faktorima i uzrocima invaliditeta radno sposobnog stanovništva. Istovremeno, terapija moždanog udara se godinama pokazivala kao neadekvatna, nepravovremena i nedovoljno efikasna. Treba imati u vidu i troškove lečenja (direktne i indirektne), koji u SAD trenutno iznose do 43 milijarde dolara godišnje, kao i potrebu za lečenjem kardioloških poremećaja u prevenciji moždanog udara (3,4). Stoga je razumljiva pojava defetizma u njegovom lečenju od strane neurologa i prepuštanje lečenja lekarima interne medicine uticanjem samo na faktore rizika. Međutim od pre dve decenije u lečenju centralnu ulogu preuzimaju neurolozi i lekari urgentne medicine. 1992. godine je u okviru Nacionalnog Instituta za Neurološke bolesti i Moždani udar (National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - NINDS) sprovedeno ispitivanje sa primenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rt-PA) kod pacijenata sa AIMU u prvih 90 minuta od početka prvih simptoma bolesti. Iz tog rada slede preporuke za ranu primetnu rt-PA u lečenju AIMU5 par godina kasnije. Fibrinolitička terapija u lečenju AIMU je prvi put zvanično primenjena u SAD 1996. godine, u Evropskoj uniji 2002. godine, a u Srbiji marta 2006. godine. Klinički centar Kragujevac je drugi centar u Srbiji u kome je ova terapija prvi put primenjena 15. maja 2006. godine. Tokom godina se vremenski interval (prozor) u kome treba dati lek da bi bio efikasan, menja. Rukovodeći se ovime i u Evropi se dolazi do sličnih ispitivanja i rezultata. European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) pokazuje efikasnost trombolitičke terapije u lečenju AIMU u prva 3 do 4.5 sata (6) od početka pojave simptoma. U SAD se u maju 2009. godine zvanično objavljuje efikasnost terapije u prva 4.5 sata od početka bolesti (American Heart Association and the American Stroke Association guidelines) (7).

Da nije sve idealno, pokazuju i problemi sa odgovarajućim izborom pacijenata, prepoznavanjem bolesti, brzim dopremanjem u stacionarne uslove (lekari urgentne medicine) (8). zadovoljavanjem odgovarajućih kriterijuma, ali i mogućim komplikacijama terapije (hemoragija). Hemoragija kao komplikacija se javlja u 3% bolesnika. To, kao i novi podaci o većem učešću hemoragije u okviru moždanog

Conclusion: Our results showed better recovery of patients with acute ischemic stroke who received intravenous fibrinolysis.

Key words: stroke; brain ischemia; cerebral hemorrhage; therapeutics; fibrinolytic agents.

udara u odnosu na IMU, (do 40.6%), (9) nego što se ranije mislilo (15%), nameće fibrinolitičkoj terapiji i izvesna ograničenja.

Cilj rada je procena efikasnosti fibrinolitičke terapije kod bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom u prva tri sata od pojave simptoma, neurološkog deficita pre, tokom i nakon bolesti, kao i funkcionalne onesposobljenosti bolesnika.

ISPITANICI I METODE

Procena efikasnosti rt-PA je sprovedena tokom 4 godine, u periodu od maja 2006. do kraja aprila 2010. godine prospektivnom, otvorenom, multicentričnom i observacionom studijom, koja je obuhvatila grupu od 3155 bolesnika koji su doživeli AIMU. Kriterijumi za uključivanje su podrazumevali: 1. vremenski interval od 3 sata od početka bolesti 2. neurološki deficit meren NIHSS skalom u odgovarajućem rasponu od 4 do 22, poštujući uključujuće i isključujuće kriterijume Nacionalnog vodiča za akutni moždani udar (10) i 3. dijagnozu AIMU, postavljaju na osnovu kliničke slike i kompjuterizovane tomografije mozga.

Skala za kvantifikovanje neurološkog deficita ili skraćeno NIHSS skor (National Institutes of Health Stroke Scale) služi za procenu neurološkog oštećenja kod pacijenata (stanje svesti, slabost ruku i/ili nogu, smetnje govora itd.) i boduje se od nula poena (zdravi) do 42 (najviše oštećeni).

Svim pacijentima su urađene i hitne laboratorijske analize, uključujući kompletnu krvnu sliku i koagulacioni status. Sve analize i ponavljani neurološki pregledi su izvođeni u odgovarajućim za to predviđenim vremenskim intervalima. Takođe je sproveden i internistički pregled sa naglaskom na kardiovaskularni sistem i adekvatnu kontrolu arterijskog pritiska ACE inhibitorima u odgovarajućim granicama (nije dozvoljen skok TA preko 180/110 mmHg). Nakon pristizanja rezultata sa naglaskom na hitnosti, procenjivani su nalazi i primenjena terapija kod onih koji su za to ispunjavali uslove. Ordiniran je rt-PA u dozi od 0.9 mg/kg TT, i to prvih 10% doze u vidu intravenskog bolusa, a ostatak u vremenskom intervalu do 1 sata. Pacijenti su strogo nadgledani za to vreme, a na prvi znak sumnje na krvarenja u organizmu ili simptome intrakranijalnog krvarenja, terapija bi bila obustavljena. Neurološki deficit praćen NIHSS skorom sproveden je u više navrata, beležen pre, tokom (na 15

min u prvom satu i u naredna 3 sata) i nakon terapije, na sat vremena, kao i nakon 24 sata.

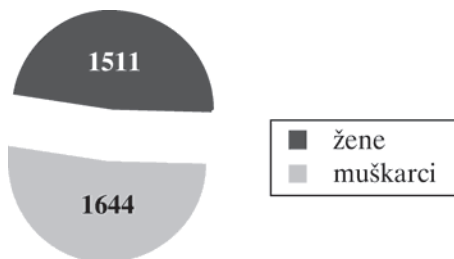
Pacijenti sa isključujućim kriterijuma nisu uzimani u obzir (intrakranijalna hemoragija na KT mozga, nekontrolisana hipertenzija, narušen koagulacioni status itd) (10).

Kod svih pacijenata je u daljem lečenju urađen kontrolni KT endokranijuma, kolor dopler krvnih sudova vrata i većinom MRI endokranijuma, kao i ostala dijagnostika, podrazumevajući laboratorijske osnovne analize, imunoserološka i ostala ispitivanja, ciljano i holter EKG, ultrazvuk srca u slučaju strukturnog oboljenja srca, a u svrhe diferencijalne dijagnoze.

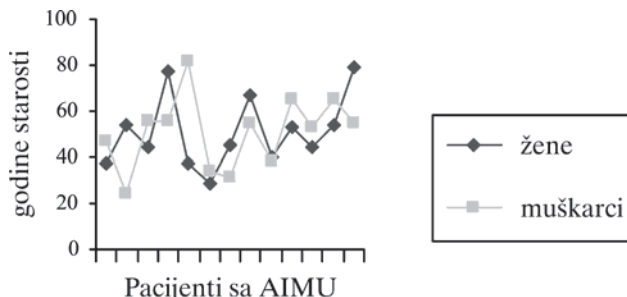
Procena funkcionalnog oporavka posle 30 i 90 dana vršena je pomoću modifikovane Ranking skale i Barthelovog indeksa.

REZULTATI

Tokom 4 godine na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra u Kragujevcu, pregledano je, hospitalizovano i lečeno više hiljada bolesnika. Od tog broja je 3155 bolesnika (1644 muškarca i 1511 žena) imali je dijagnozu AIMU (slika 1), prosečne starosti $69,30 \pm 11,14$ godina (slika 2). Smrtni ishod je imalo 29,40% bolesnika od ukupnog broja sa AIMU, (približno jedna trećina) što odgovara svetskim standardima.



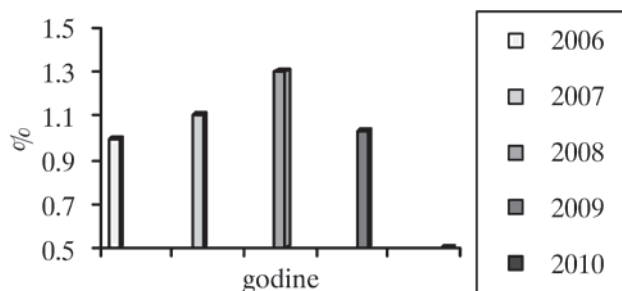
Slika 1. Distribucija pacijenata sa AIMU prema polu



Slika 2. Distribucija pacijenata sa AIMU prema uzrastu

Poštujući dogovorene kriterijume, fibrinolitičku terapiju primilo je 32 bolesnika, koj su ispunili uključujuće kriterijuma a što čini 1,01 % svih bolesnika

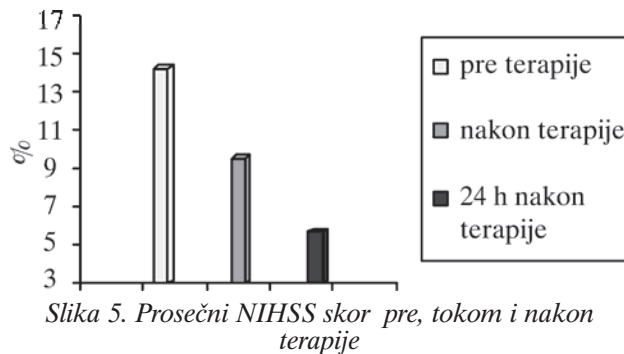
sa AIMU u navedenom periodu. Procenat bolesnika koji su primili fibrinolitičku terapiju bio je najveći u 2008. godini (1,3%) a najmanji u 2010. godini kada (u prva četiri meseca) nijedan bolesnik nije primio ovu terapiju (slika 3). Prosečna starost bolesnika koji su primili fibrinolitičku terapiju bila je 60,58 godina. Muškarci su činili 56,25% (18 bolesnika), a žene 43,75% (slika 4).



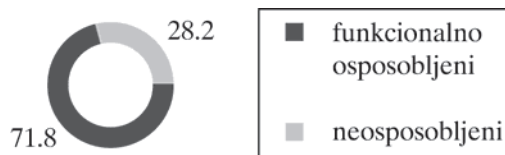
Slika 3. Distribucija pacijenata na fibrinolizi po godinama



Slika 4. Distribucija pacijenata na fibrinolizi prema polu



Slika 5. Prosečni NIHSS skor pre, tokom i nakon terapije



Slika 6. Distribucija pacijenata prema osposobljenosti nakon fibrinolize

NIHSS skor je procenjivan u više navrata i on je glavni kriterijum za ocenu efikasnosti terapije tkivnim aktivatorom plazminogena. Prosečni NIHSS skor pre terapije bio je $14,22 \pm 4,5$; nakon terapije $9,5 \pm 3,9$ (t-test,

$p < 0.05$), a 24 sata nakon terapije je iznosio $5,7 \pm 2,2$ (t-test, $p < 0,001$ u odnosu na NIHSS skor pre terapije). (slika 5). Procena funkcionalnog oporavka posle 30 i 90 dana vršena je pomoću modifikovane Ranking skale i Barthelovog indeksa. Nakon 3 meseca 71,87% bolesnika je bilo funkcionalno osposobljeno za aktivnosti dnevnog života (slika 6). Smrtnost je u ovoj grupi bolesnika bila 6,25%. Uzrok smrti nije bio neurološkog porekla. Terapija se dobro podnosila, nisu zabeležene ozbiljne niti druge komplikacije sem u dva slučaja: dva intracerebralna hematoma kao posledica ali su oba bila klinički asimptomatska.

DISKUSIJA

Cerebrovaskularne bolesti su drugi vodeći uzrok smrti u svetu, sa 4,3 miliona umrlih u 1990. godini (1) a peti je vodeći uzrok gubitka radne produktivnosti. Širom sveta, iste godine cerebrovaskularne bolesti su odgovorne za 38.5 miliona godina izgubljene produktivnosti ili skraćenja života (11) (DALY - disability - adjusted lost years). Muškarci su izloženi većem riziku, a dosad se pokazalo da žene bolje odgovaraju na fibrinolitičku terapiju. Češći je kod starijih a jedna trećina obolelih ima više od 65 godina života (12).

U našoj studiji od 3155 bolesnika (1644 muškarca i 1511 žena) sa dijagnozom AIMU smrtni ishod je imalo 29,40% od ukupnog broja bolesnika što čini približno jednu trećinu. Iz ovih razloga je razumljiva potreba za adekvatnom, efikasnom i pravovremenom terapijom. Primena tkivnog aktivatora plazminogena je trenutno jedina kauzalno efikasna terapija, ali sa realno izvesnim komplikacijama.

Pravovremena dijagnoza je često nemoguća iz više razloga: značajan broj AIMU se desi tokom spavanja, pa se ne može ustanoviti tačan početak simptoma; pacijent je često nesposoban da traži pomoć; sam događaj često ne prepoznaju ni rodbina ni pacijent (11,12). Iz toga proizilazi i jedan od glavnih problema sa primenom t-PA i to bi bilo jedno od objašnjenja za tako mali broj pacijenata koji primaju rt-PA. U našoj studiji terapiju je primilo tek 1% od svih pacijenata s AIMU koje smo lečili u navedenom periodu. Muškarci su bili nešto više zastupljeni u tretiranoj grupi nego žene (56% naspram 46%), prosečne starosti 60 godina. Procenat lečenih sa rt-PA je sličan onom u zemljama u okruženju i u Istočnoj Evropi, što govori da se susreću sa istim problemima. Nadalje, prema našem iskustvu postoji i izvestan oprez kod lekara prema "novom" leku imajući u vidu njegove komplikacije i ne tako veliku mogućnost da se predvidi krajnji ishod sa potpunom pouzdanosti, što nismo samo mi zapazili (13).

Prateći NIHSS skor kod tretiranih pacijenta utvrdili smo da je prosečni skor pre terapije bio je $14,22 \pm 4,5$, odmah nakon terapije $9,5 \pm 3,9$, a 24 sata kasnije $5,7 \pm 2,2$. Postoji statistički jasno dokazana razlika u smanjenju skora (t-test, $p < 0,05$) što odražava poboljšanje u neurološkom nalazu tj. smanjenje neurološkog deficita. Pacijente smo pratili i kasnije po otpustu, na redovnim kontrolama. Procena funkcionalnog oporavka posle 30 i 90 dana vršena je pomoću modifikovane Ranking skale i Barthelovog indeksa. Nakon 3 meseca 71,87% bolesnika je bilo funkcionalno osposobljeno za aktivnosti dnevnog života što je značajno više nego u populaciji bolesnika sa AIMU koja nije tretirana (30%).

Smrtnost je u grupi bolesnika sa fibrinolitičkom terapijom bila 6,25% što je takođe statistički značajno u odnosu na približno trećinu umrlih u grupi koja nije tretirana. Pri tome ni uzrok smrti kod ovih bolesnika nije bio neurološkog porekla. Terapija se dobro podnosila a samo u dva slučaja smo imali intracerebralne hematomе (oba asimptomatska).

Prema našim rezultatima nema sumnje u efikasnost fibrinolitičke terapije sa rt-PA o čemu govore i rezultati više drugih, mnogo većih studija (NINDS, ECASS I, II i III) (3,14,15,16). Međutim broj naših pacijenata je mali i potvrda na većem uzorku je neophodna, što je u planu. Možda je aktuelno stanje i procenat lečenih i kod nas i šire mali (do 5%), (17) ali do pojave novih molekula, primena ove terapije je neizbežna. Da bi se to sprovelo, neophodno je uticati na pravovremenu dijagnozu, brži transport do bolnice, svest lekara o efikasnosti ove terapije, produženje terapijskog prozora, a to je moguće stalnom kontinuiranom edukacijom i stručnog osoblja i široke populacije savremenim medijima i drugim sredstvima.

LITERATURA

1. Adams HP Jr. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a synopsis. A Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Heart Dis Stroke 1994; 3(6): 407-11.
2. Atanasković - Marković Z, Bjegović V, Janković S, et al. Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji (abstrakt). Beograd: Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije 2003.
3. American Heart Association. Economic Cost of Cardiovascular Diseases. (Available at <http://www.americanheart.org/scientific/Hsstats98/10econom.html>, accessed in June 2005).
4. Witt BJ, Ballman KV, Brown RD Jr, Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. Am J Med 2006; 119 (4): 354 e1-9.

5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333 (24): 1581-7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359 (13): 1317-29.
7. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009.
8. Kasner SE, Grotta JC. Emergency identification and treatment of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med.* 1997; 30(5): 642-53.
9. Shiber JR, Fontane E, Adewale A. Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *Am J Emerg Med* 2010; 28(3): 331-3.
10. Ministarstvo zdravlja - Republička stručna komisija za izradu i implementaciju u kliničkoj praksi Ministarstva zdravlja Republike Srbije-rukovodilac N. Šternić. Akutni ishemijski moždani udar- Nacionalni vodič. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID; 2004.
11. Flynn RW, MacWalter RS, Doney AS. The cost of cerebral ischaemia. *Neuropharmacology* 2008; 55 (3): 250-6.
12. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Facts Statistical Update. Dallas: American Heart Association, 2001.
13. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D. Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006; 37 (5): 1248-53.
14. Can we predict early recurrence in acute stroke? *Cerebrovasc Disease* 2004; 18 (2): 139 - 44.
15. The ATLANTIS ECASS NINDS rtPA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363 (9411): 768.
16. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372 (9646): 1303-9.
17. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34 (12): 2847-50.
18. Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, et al. German Stroke Data Bank Collaborators. Systemic thrombolysis in German stroke units: the experience from the German Stroke data bank. *J Neurol* 2003; 250(3): 320-4.