

Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara

Systemic thrombolysis for acute ischemic stroke treatment

Igor Antončić*, Siniša Dunatov, Lidija Tuškan-Mohar, David Bonifačić, Olivio Perković,
Matija Sošić

Klinika za neurologiju,
KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 2. 3. 2013.

Prihvaćeno: 14. 6. 2013.

Sažetak. Unatoč činjenici da je ishemijski moždani udar zbog visoke smrtnosti i invalidnosti velik javnozdravstveni problem, do pojave trombolitičke terapije nije postojao specifičan lijek za rekanalizaciju okludirane krvne žile. Tromboliza rekombiniranim tkivnim aktivatorom plazminogena (rt-PA) dokazala je svoju učinkovitost u nizu studija i za sada je jedini odobreni lijek za liječenje ishemijskog moždanog udara. Radi poboljšanja ishoda liječenja potrebno je liječenje provoditi u specijaliziranim odjelima – jedinicama za liječenje moždanog udara, koje uz pravovremeno prepoznavanje moždanog udara i žurno postavljanje dijagnoze predstavljaju preduvjet za brzo započinjanje terapije u cilju rane rekanalizacije krvne žile i reperfuzije moždanog parenhima. Ovakav pristup zbrinjavanju bolesnika s ishemijskim moždanim udarom omogućava ponovno uspostavljanje cirkulacije u ishemijskom području mozga, dok je oštećenje neurona reverzibilno, što u konačnici poboljšava ishod liječenja.

Ključne riječi: ishod liječenja, jedinice za liječenje moždanog udara, rekanalizacija, rekombinirani tkivni aktivator plazminogena

Abstract. In spite of the fact that ischemic stroke is an important public health problem because of high mortality and disability, until thrombolysis was established as a standard treatment for ischemic stroke there was no specific therapy for recanalization of occluded blood vessels. Efficacy of thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) has been proven in a number of studies and currently is only approved therapy for acute ischemic stroke treatment. In order to improve outcome, ischemic stroke patients need to be treated in specialized units – stroke units. After early recognitions of stroke symptoms and urgent diagnosis these units are a prerequisite for an urgent start of therapy with purpose of early recanalization of blood vessels and reperfusion of brain parenchyma. This approach in management of ischemic stroke patients makes it possible for circulation to be restored in the ischemic region of the brain while neurons are still reversible damaged leading to an improved outcome at the end.

Key words: outcome, recanalization, recombinant tissue plasminogen activator, stroke units

Adresa za dopisivanje:

* Doc. dr. sc. Igor Antončić, dr. med.
Klinika za neurologiju, KBC Rijeka
Cambierijeva 17/8, 51 000 Rijeka
e-mail: igor.antoncic@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija definira moždani udar (MU) kao "naglo razvijanje kliničkih znakova fokalnog ili globalnog poremećaja moždanih funkcija, sa simptomima koji traju 24 sata ili dulje, ili vode k smrti, bez drugog jasnog uzroka, osim znakova oštećenja krvnih žila"¹.

Oštećenje moždanog parenhima rezultat je poremećaja moždane cirkulacije, bez obzira je li uzrok tome proces u samom mozgu ili je to posljedica bolesti drugih organa i/ili organskih sustava. Svaka od ovih kategorija može se podijeliti u podtipove koji imaju različite uzroke, kliničku sliku, klinički tijek, ishod i terapijske strategije. Postoje različiti pristupi klasifikaciji akutnog MU-a. Međunarodna klasifikacija bolesti i problema vezanih uz zdravlje (deseta revizija – ICD 10) Svjetske zdravstvene organizacije razvrstava MU pod šiframa I 60 – I 64 u sljedeće podskupine: subarahnoidalno krvarenje, intracerebralno krvarenje, ostala netraumatska krvarenja, cerebralni infarkt uzrokovan ekstracerebralnom ili intracerebralnom okluzijom te nespecificirani moždani udar^{2,3}.

Moždani udar je na trećem mjestu uzroka smrtnosti u Sjedinjenim Američkim Državama i Zapadnoj Europi (nakon kardijalnih i malignih bolesti), a prvi je uzrok smrtnosti i invaliditeta u Republici Hrvatskoj. Incidencija MU-a varira u različitim zemljama i iznosi oko 100 do 300 novih slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje. Incidencija raste s godinama života. Prevalencija MU-a kreće se od oko 600 oboljelih na 100 000 stanovnika u razvijenim zemljama i do 900 u nerazvijenim zemljama^{3,4}. Mortalitet varira od 63,5 do 273,4 smrtnih slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje. Najveća stopa mortaliteta prisutna je u prvih mjesec dana bolesti i iznosi čak do 22,9 %. Osim što se radi o bolesti s vrlo visokim stupnjem mortaliteta, podjednako je važna i činjenica da je MU neurološka bolest s najvećim stupnjem invaliditeta. Računa se da oko 20 – 30 % bolesnika nije sposobno za svakodnevni život bez pomoći druge osobe⁵⁻⁸.

S obzirom na mehanizam nastanka oštećenja mozga, MU se dijeli u dva glavna tipa: ishemijski i hemoragijski. Ishemijski moždani udar (IMU) ili infarkt mozga javlja se u oko 75 – 80 % slučajeva, prognoza ishoda je bolja u odnosu na hemo-

ragijski moždani udar, a smrtnost se kreće oko 20 – 40 %. Oko 60 % IMU-a uzrokovano je trombozom, a 15 – 20 % je uzrokovano embolijom. Učestalost hemoragijskog MU-a kreće se oko 20 – 25 %. Od toga oko 15 % otpada na intracerebralne hematome (primarna moždana kvarenja), a 5 – 10 % na subarahnoidalna krvarenja. Hemoragijski moždani udar znatno je teži od ishemijskog i ima puno veću stopu smrtnosti koja, zavisno o lokalizaciji, iznosi i do 60 – 90 %. Tijekom kasnijeg oporavka, kod preživjelih, ma-

Cilj trombolitičke terapije uspostava je krvotoka, odnosno reperfuzija ishemijskog područja mozga, stoga nov koncept liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara podrazumijeva žurni pristup, gdje vremenski čimbenik postaje gotovo najvažnija karika uspješnosti liječenja.

nje od 20 % bolesnika sposobno je za samostalan život⁹.

Ishemijski moždani udari dijele se na podtipove, ovisno o etiologiji, kliničkoj prezentaciji, kliničkom tijeku te strategiji samog liječenja. Prema etiologiji ishemijski moždani udar dijeli se na moždani udar uzrokovan trombozom, moždani udar uzrokovan embolijom, moždani udar uzrokovan sistemskom hipoperfuzijom. Ishemijski moždani udar uzrokovan trombozom nastaje uslijed lokalne, *in situ* opstrukcije arterije. Opstrukcija se javlja zbog bolesti stijenke krvne žile, npr. kod ateroskleroze, odnosno, zbog disekcije ili fibromuskularne displazije. Ateroskleroza je daleko najčešći uzrok promjena u stijenci velikih ekstrakranijskih i intrakranijskih arterija. Vazokonstrikcija (npr. kod migrene) drugi je najčešći uzrok, a treći po učestalosti je disekcija. Fibromuskularna displazija nije česta, dok se arteritis vrlo često spominje u diferencijalnoj dijagnozi, no rijedak je uzrok moždanog udara uzrokovanog trombozom. Embolijski ishemijski moždani udar nastaje kada dijelovi debrisa stvoreni na nekom drugom mjestu zatvore lumen krvne žile u mozgu. Budući da se ne radi o lokalnom procesu, lokalna terapija je samo privremeni način liječenja. Novi incidenti mogu se javiti ako se uzrok embolije ne definira i ne liječi. Simptomi koji se javljaju su iznenadni i najčešće u samom početku maksimalni. Za razliku

od tromboze, razasuta ishemijska žarišta mogu biti prisutna unutar različitih vaskularnih teritorija kada je izvor embolusa srce ili aorta.

Sistemska hipoperfuzija odnosi se na problem cirkulacije općenito, a manifestira se simptomima od strane mozga, ali i ostalih organa. Smanjen protok krvi kod sistemske hipoperfuzije ne zahvaća isključivo jedan, izolirani organski sustav. Smanjena perfuzija nastaje zbog oslabljenog rada srca koje može nastati zbog kardijalnog aresta ili aritmije, odnosno javlja se kod akutne ishemije miokarda, plućne embolije, kod perikarditisa, odnosno velikih krvarenja. Simptomi od strane moždanog tkiva nisu fokalni, već difuzni, što ih razlikuje od već spomenute tromboze i embolije^{10,11}.

Poznata je i često u kliničkoj praksi korištena klasifikacija koja se zasniva na etiologiji moždanog udara poznata pod nazivom TOAST (engl. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*). Prema TOAST klasifikaciji MU je posljedica: 1. tromboze ili embolije uzrokovane aterosklerozom velikih krvnih žila; 2. embolije podrijetlom iz srca; 3. okluzije malih krvnih žila; 4. ostalih utvrđenih uzroka; 5. neutvrđenih uzroka¹².

S obzirom na irigacijsko područje zahvaćenih arterija MU se klasificira prema projektu Oxford Community Stroke na: primarnu intracerebralnu hemoragiju (PICH; engl. *Primary Intracerebral Hemorrhage*), kompletni infarkt prednje cirkulacije (TACI; engl. *Total Anterior Circulation Infarct*), parcijalni infarkt prednje cirkulacije (PACI; engl. *Partial Anterior Circulation Infarct*), lakunarni infarkt (LACI; engl. *Lacunar Circulation Infarct*), infarkt stražnje cirkulacije (POCI; engl. *Posterior Circulation Infarct*)¹³.

Moždani udar dijeli se prema trajanju na: tranzitorni ishemijski napadaj, moždani udar u razvoju i dovršeni moždani udar⁹.

LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Uspostava krvotoka, odnosno reperfuzija ishemijskog područja mozga što je brže moguće, cilj je trombolitičke terapije. Terapija akutnog moždanog udara, prema smjernicama Europskog društva za moždani udar, u bolničkim ustanovama sastoji se od pet osnovnih segmenata^{14,15}.

1. rana primjena općih terapijskih mjera;
2. pokušaj rekanalizacije okludirane krvne žile ili primjena neuroprotektivnih lijekova;
3. sprječavanje i liječenje komplikacija od strane živčanog sustava (edem mozga, epileptički napadi, hemoragijska transformacija) ili drugih organskih sustava (aspiracije, febrilna stanja, infekcije i dr.);
4. uvođenje lijekova za sekundarnu prevenciju kako bi se spriječila pojava ranog recidiva bolesti;
5. rana rehabilitacija.

Novi koncept liječenja akutnog IMU-a podrazumijeva žurni pristup, gdje čimbenik vrijeme postaje gotovo najvažnija karika uspješnosti liječenja, budući da se na taj način sprječavanja prelazak reverzibilnog oštećenja neurona u ireverzibilno oštećenje. Dokazano je da su u liječenju akutnog IMU-a najznačajnija prva tri sata bolesti („terapijski prozor“) kada i primjena trombolitičke terapije pridonosi povoljnijem ishodu liječenja akutnog IMU-a, no činjenica je da najveći broj bolesnika ne dobija adekvatnu terapiju, jer ne stižu u bolnicu na vrijeme i liječenje se ne započinje na vrijeme¹⁶.

Cjelokupna strategija liječenja akutnog IMU-a temelji se na konceptu koji se već godinama primjenjuje u liječenju akutnog infarkta miokarda. Prema smjernicama, hitan postupak u liječenju akutnog IMU-a podrazumijeva¹⁴⁻¹⁸:

- A: Prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći
- B: Brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika
- C: Prehospitalne opće i terapijske mjere
- D: Liječenje u specijaliziranim jedinicama za moždani udar (engl. *Stroke units*).

Činjenica je da kod akutnog IMU-a bolesnici najčešće ne trpe bolove, te stoga u samom početku ne shvaćaju ozbiljnost svog zdravstvenog stanja. Budući da samo brz dolazak u bolnicu omogućuje i primjenu modernih i efikasnih terapijskih mjera, nužna je široka edukacija opće populacije, ali i profesionalaca, u prepoznavanju ranih simptoma MU-a i shvaćanju nužnosti hitne medicinske intervencije.

Cilj brzog transporta je bolesnika s akutnim IMU-om što hitnije dovesti u bolnicu, po mogućnosti u roku od 60 minuta od početka simptoma kada je riječ o urbanim središtima, odnosno 180 minuta

kada je riječ o ruralnoj sredini. Od ekipe hitne medicinske pomoći očekuje se da postave dijagnozu moždanog udara te da bolesnicima pruže elementarnu vitalnu podršku do samog dolaska u bolnicu. Sve češće se predlaže formiranje specijaliziranih ekipa službe hitne pomoći za moždani udar, analogno kardiološkim ekipama^{14,18}.

Cilj liječenja IMU-a je što ranije uspostavljanje cirkulacije u ishemijskom području rekanalizacijom okludirane arterije. Rekanalizaciju je potrebno postići dok je oštećenje neurona u ishemijskom području još reverzibilno^{19,20}.

U prvoj polovici 20. stoljeća vršeni su prvi pokusi rekanalizacije intrakranijalnih krvnih žila u eksperimentalnih životinja. S današnjeg stajališta može se kazati da su ti pokusi bili neadekvatno dizajnirani (neadekvatni modeli ishemije – nedefiniran način okludiranja intrakranijske cirkulacije, neadekvatno praćenje pokusa), a i izbor eksperimentalnih životinja je bio dvojbena.

Koncepcija lize ugruška u liječenju akutnog IMU-a u humanoj medicinskoj praksi stara je više od 50 godina. Trombolitičku terapiju kod IMU-a prikazali su prvi Sussman i Fitch još 1958. godine²¹. Autori su intravenski aplicirali fibrinolizin kod triju bolesnika unutar 6 sati od pojave prvih simptoma bolesti, a ishod liječenja bio je povoljan.

Usprkos povoljnom ishodu kod prvih triju bolesnika, rezultati prvih istraživanja bili su katastrofalni. Prvenstveni razlog toga bila je limitiranost ovih studija u vrijeme nepostojanja neuroradioloških slikovnih metoda. Radi se o razdoblju prije otkrića računalne tomografije (CT-a; engl. *Computed Tomography*). Analiza cerebroskinalnog likvora korištena je kao dijagnostička metoda za diferenciranje ishemijskog i hemoragijskog MU-a, no moždano krvarenje nije se moglo definitivno isključiti samo na osnovi istraživanja likvora, s obzirom na to da u velikog broja primarnih moždanih krvarenja ne dolazi do prodora krvi u likvorski prostor. Zbog nepostojanja neuroradioloških slikovnih metoda nije se mogao jasno definirati niti učinak trombolitičke terapije. Nadalje, većina kliničkih studija bila je provođena bez prethodne randomizacije. Angiografija je kao potvrda učinkovitosti liječenja učinjena tek na malom broju bolesnika. U osnovi, rezultati tih kliničkih studija bili su dvojbena uspjeha i najčešće su dovodili

do pogoršanja stanja, odnosno povećane smrtnosti bolesnika liječenih trombolizom u odnosu na prosječnu smrtnost bolesnika s MU-om. Ovako obeshrabrujući razlozi doveli su do potpunog napuštanja ideje o rekanalizaciji kroz duži vremenski period.

Istraživanja i studije koje se provode u kasnijim godinama usmjerene su k ispitivanju učinkovitosti različitih tzv. vazoaktivnih lijekova: npr. aminofilina i ergoloid mesylata (Redergin). Provode se pokusi s primjenom hemodilucije, te studije s upotrebom heparina u liječenju akutnog IMU-a. Kliničkom primjenom CT-a 1973. godine otpočela je era moderne neuroradiologije koja je ponovo aktualizirala ideju rekanalizacije kod IMU-a. Naime osnovni koncept ponovne uspostave cerebralnog protoka nije se bitno mijenjao tijekom godina, no napredak u bazičnim istraživanjima, neuroradiološkim slikovnim metodama, farmakologiji i logistici intenzivnog liječenja doveo je do unaprjeđenja u razumijevanju patofizioloških mehanizama moždanog udara i mogućnosti dizajniranja adekvatnih studija.

Prije ispitivanja provedenih na ljudima provedena su istraživanja na eksperimentalnim životinjama kako bi se odredila adekvatna doza lijeka i procijenilo ispravno vrijeme davanja terapije^{22,23}.

Pokusi na laboratorijskim životinjama potvrdili su sljedeće: što se liječenje započne ranije nakon eksperimentalno nastale okluzije krvne žile brže će doći do oporavka neurološkog deficita. Rezultati tih eksperimentalnih studija potvrdili su da se nakon nekoliko sati od pojave kliničkih znakova moždanog udara može smanjiti morbiditet i mortalitet primjenom rekombiniranog tkivnog aktivatora plazminogena (rt-PA, prema engl. *recombinant tissue Plasminogen Activator*). Kvalitetne rezultate primjenjive u humanoj praksi dale su tek studije provedene na primatima. One su pokazale da primjena rt-PA nakon okluzije središnje moždane arterije, koja traje 3 sata ili manje, doводи do kliničkog oporavka i smanjenja zone infarkta. Ovime je postalo razvidno da prethodne studije kod kojih je liječenje provođeno 6 – 8 sati, ili pak 2 ili 3 dana nakon nastupa simptoma bolesti nisu adekvatne, te da je značaj „terapijskog prozora“ presudan za uspjeh cijelog postupka revascularizacije²⁴⁻²⁸.

Optimizam pristigao iz ovih studija, kao i uspjeh kardiologa u revaskularizaciji koronarnih arterija, doveli su do angažmana neurologa u provođenju sada dobro dizajniranih, randomiziranih, placebo kontroliranih, dvostruko slijepih studija revaskularizacije mozga.

Prve studije koristile su streptokinazu u cilju rekanalizacije okludirane krvne žile, što je dovelo do razvoja akutnog IMU-a. Ispitivanja u sklopu velikih multicentričnih studija koje su koristile streptokinazu (engl. *Multicentre Acute Stroke Trial – Italy*;

Rekombinirani tkivni aktivator plazminogena rt-PA primjenjuje se inicijalno kao intravenski bolus, a potom u kontinuiranoj infuziji.

MAST-I; engl. *Multicenter Acute Stroke Trial-Europe*; MAST-E; engl. *Australian Streptokinase Trial*; ASK Trial) za liječenje akutnog IMU-a nisu dokazala njezinu učinkovitost²⁹⁻³³. Studije su prekinula etička povjerenstva, budući da je prema rezultatima tih studija smrtnost bolesnika zbog komplikacija u vidu sekundarnih krvarenja u liječenoj skupini bila veća od smrtnosti bolesnika u kontrolnoj skupini ispitanika. Studijama je utvrđeno da je tromboliza kod IMU-a streptokinazom opasna i nije indicirana za terapiju bolesnika s IMU-om.

S obzirom na dobre rezultate eksperimentalnih radova na primatima, aktualizira se mogućost primjene rekombiniranog tkivnog aktivatora plazminogena u liječenju akutnog IMU-a³⁴.

Rekombinantni tkivni aktivator plazminogena, rt-PA, alteplaza, je fibrinolitik, odnosno trombolitik koji otapa trombe u arterijama (uključujući i cerebralne, koronarne i pulmonalne arterije). Alteplaza je pročišćeni glikoprotein sastavljen od 527 aminokiselina sintetiziranih pomoću komplementarne DNA tehnologije (cDNA). Njegova proizvodnja uključuje izlučivanje serin proteaze alteplase u kulturi stanica jajnika kineskog hrčka u koje je genetski umetnuta cDNA za alteplazu. Alteplaza ima nizak afinitet za plazminogen, ali visok afinitet za fibrin, te je stoga relativno neaktivna u sistemske cirkulaciji^{35,36}, no kada se veže na fibrin aktivira se izazivajući pretvaranje plazminogena u plazmin, što dovodi do učinkovitog lokalnog otapanja ugruška fibrina.

Zbog svog afiniteta prema fibrinu, alteplaza dovodi do umjerenog smanjenja razine cirkulirajućeg fibrinogena na oko 60 % tijekom 4 sata, a nakon 24 sata više od 80 % vrijednosti se vraćaju na prijašnje stanje. Brzo se oslobađa iz krvi, a metabolizira se uglavnom u jetri. Relativno vrijeme poluživota je 4 – 5 minuta. To znači da je nakon 20 minuta manje od 10 % početne vrijednosti prisutno u plazmi. Za rezidualnu količinu koja ostaje u dubokom odjeljku izmjereno je beta vrijeme poluživota od oko 40 minuta³⁷⁻⁴⁰.

Prekretnicu u liječenju IMU-a donosi 1995. godina. Te godine objavljene su dvije velike multicentrične, randomizirane, dvostruko slijepo, placebo kontrolirane studije koje u liječenju akutnog IMU-a koriste rekombinirani tkivni aktivator plazminogena, rt-PA. U Europi je provedena studija pod nazivom European Cooperative Acute Stroke Study 1 (ECASS-I studija) na 620 bolesnika u 75 centara, dok je u Sjedinjenim Američkim Državama provedena studija National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study (NINDS) u 39 centara, a uključivala je ukupno 624 bolesnika. U studiji ECASS-I rt-PA primjenjivan je u dozi od 1,1 mg/kg tjelesne težine unutar „terapijskog prozora“ od šest sati od nastupa simptoma bolesti. Rezultati ove studije bile su skromni⁴¹⁻⁴⁷. Za razliku od nje, u NINDS studiji rt-PA se primjenjuje u dozi od 0,9 mg/kg uz maksimalnu dozu lijeka od 90 mg. Studija koristi „terapijski prozor“ od tri sata. NINDS studijom potvrđeno je da 11 % do 13 % bolesnika liječenih rt-PA-om poslije 90 dana ima bolji ishod, da mortalitet u skupini liječenih statistički nije značajno niži, te da se kao komplikacija ove terapije javlja intracerebralno krvarenje u 6,4 % bolesnika, od toga 3 % fatalno⁴⁸⁻⁵⁰.

Dugotrajno praćenje bolesnika uključenih u NINDS studiju, odnosno rezultati nakon 3 mjeseca, 6 mjeseci i 12 mjeseci potvrdili su učinkovitost liječenja rt-PA-om kod bolesnika kod kojih je liječenje započeto unutar 3 sata od pojave simptoma bolesti⁵¹⁻⁵³.

Nakon NINDS studije, 1996. godine FDA je u Sjedinjenim Američkim Državama registrirala lijek za liječenje akutnog IMU-a⁵⁴.

Sljedeća multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija je ECASS-II

(European and Australian Cooperative Stroke Study 2) provedena 1999. godine u Europi, Australiji i Novom Zelandu na 800 bolesnika u 108 centara. U studiji je rt-PA primjenjivan u dozi od 0,9 mg/kg, uz maksimalnu dozu od 90 mg, unutar „terapijskog prozora” od tri sata. Rezultati studije podudarali su se s pozitivnim rezultatima NINDS studije^{55,56}. Kao rezultat studije 2002. godine rutinska upotreba lijeka odobrena je i u zemljama Europske unije. U Hrvatskoj je rt-PA za liječenje akutnog IMU-a registriran 2003. godine.

Studija ECASS-III (European Cooperative Acute Stroke Study 3) provedena je unutar 110 bolnica u 15 europskih zemalja kako bi se potvrdila korist liječenja rt-PA-om u vremenskom prozoru od 3 – 4,5 sati od pojave simptoma akutnog IMU-a. Studija je uključivala 821 bolesnika koji je primio rt-PA, odnosno placebo. Simptomatsko krvarenje javilo se u 2,4 % liječenih rt-PA-om u odnosu na 0,2 % u placebo skupini, ali bez povećanja smrtnosti. Bolesnici tretirani rt-PA-om imali su znatno bolje izgleda za funkcionalnu neovisnost, odnosno minimalni invaliditet ili su bili bez invaliditeta 3 mjeseca nakon liječenja. Udio bolesnika s minimalnim invaliditetom ili onih bez invaliditeta povećao se s 45 % u placebo liječenih do 52 % liječenih rt-PA-om, a u 7 % bolesnika javilo se kompletno izlječenje. Potvrđeno je, također, da se učinkovitost liječenja dvostruko povećava ako se liječenje započne unutar 1,5 sati od pojave simptoma bolesti⁵⁷.

Velika studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama: ATLANTIS (engl. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*) u 140 centara na 613 bolesnika potvrdila je korist trombolitičke terapije započete 3 sata od nastanka simptoma, a njezini rezultati podudarali su se s onima iz NINDS studije⁵⁸.

Na osnovi dosadašnjih iskustava poznato je da liječenje započeto unutar prvih 90 minuta od pojave simptoma bolesti povećava povoljan ishod liječenja za 2,8 puta. Nadaje, ako se liječenje započne nakon 91 – 180 minuta povoljan ishod povećan je za 1,6 puta^{59,60}.

U svibnju 2009. American Heart Association / American Stroke Association (AHA / ASA) revidirao je smjernice za liječenje akutnog IMU-a rt-PA-om te proširio prozor liječenja od 3 sata do 4,5 sati, čime se pružila prilika da ovaj način liječenja donese korist većem broju bolesnika⁵⁴.

Bolesnike koji udovoljavaju kriterijima za liječenje rt-PA-om unutar 4,5 sati od početka moždanog udara treba liječiti kao što je preporučeno u smjernicama iz 2007. godine. Iako je produljeno vrijeme za liječenje rt-PA-om, ono treba započeti što ranije jer je tada i prilika za izlječenje veća (razred preporuka I, razina dokaza B). Indikacije i kontraindikacije za liječenje bolesnika rt-PA-om u vremenskom razdoblju do 4,5 sati nakon pojave simptoma bolesti (tablica 1 – 3) identične su onima za liječenje u razdoblju do 3 sata od početka simptoma⁶¹⁻⁶⁵.

Kako bi se osiguralo uspješno trombolitičko liječenje akutnog IMU-a, usvojen je točan hodogram postupaka od dolaska bolesnika u hitni bolnički prijam.

Protokol primjene rt-PA-a po dolasku u bolnicu:

0 – 10 min od dolaska u bolnicu:

- osigurati praćenje bolesnika, EKG, saturaciju kisikom
- utvrditi vitalne funkcije, kratak neurološki pregled i procjenu NIHSS-a (engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)
- ustanoviti točno vrijeme početka simptoma bolesti
- otvaranje dvaju venskih putova
- uzimanje uzorka krvi za kompletnu krvnu sliku, trombocite, protrombinsko vrijeme, parcijalno trombinsko vrijeme, rutinska biokemija i njihova hitna analiza
- glikemija iz prsta
- isključiti mogućnost trudnoće.

10 – 25 min od dolaska u bolnicu:

- učiniti CT mozga
- EKG
- utvrditi uključujuće i isključujuće kriterije za primjenu rt-PA-a
- ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled.

25 – 60 min od dolaska u bolnicu:

- završen opis učinjenog CT-a mozga
- pregled laboratorijskih rezultata
- ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled
- donošenje odluke o primjeni rt-PA-a.

Rekombinirani tkivni aktivator plazminogena, rt-PA, primjenjuje se u dozi od 0,9 mg/kg tjelesne

Tablica 1. Indikacije za primjenu rt-PA-a**Table 1** Indications for rt-PA

1	bolesnik koji je navršio 18 godina i stariji
2	moguće je precizno utvrditi početak pojave simptoma bolesti
3	terapiju je moguće započeti unutar prva 3 sata od pojave simptoma bolesti
4	neurološki deficit može se mjeriti NIHSS bodovnom ljestvicom

Tablica 2. Apsolutne kontraindikacije za primjenu rt-PA-a**Table 2** Absolute contraindications for rt-PA

1	CT mozga pokazuje intrakranijalno krvarenje
2	nema krvarenja na CT-u, ali klinička slika pobuđuje sumnju na subarahnoidalno krvarenje
3	CT pokazuje multilobarne infarkte (hipodenzno područje veće od trećine moždane hemisfere)
4	bilo koji od sljedećih događaja u posljednja 3 mjeseca: intakranijalna ili intraspinalna operacija, teška trauma glave, epileptički napad
5	sistolički krvni tlak > 185 mmHg ili dijastolički > 110 mmHg
6	punkcija arterije na nekompresibilnom području unutar 7 dana
7	evidentno unutarnje krvarenje
8	postojanje arteriovenske malformacije, aneurizme ili neoplazme
9	intrakranijalno krvarenje u anamnezi
10	koagulopatija vidljiva u lab. nalazima (trombociti < 100 000)
11	uzimanje antikoagulantne terapije uz INR > 1.7 ili primjena heparina u posljednjih 48 h uz produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

Tablica 3. Relativne kontraindikacije za primjenu rt-PA-a**Table 3** Relative contraindications for rt-PA

1	fibrinolitička terapija se ne preporučuje kod neuroloških simptoma koji se brzo povlače ili se radi o blagom neurološkom deficitu
2	konvulzivni napad kao inicijalni simptom
3	primjena heparina tijekom prethodnih 48 sati ili produženo parcijalno tromboplastinsko vrijeme
4	veliki kirurški zahvat ili teška trauma u posljednjih 14 dana
5	krvarenje iz gastrointestinalnog ili urinarnog trakta u posljednji 21 dan
6	akutni infarkt miokarda u posljednja 3 mjeseca ili postinfarktne perikarditis
7	glukoza u plazmi < 2,7 mmol/l ili > 22, 2 mmol/l

težine, od čega 10 % inicijalno u vidu intravenoskog bolusa, a potom ostatak u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tijekom jednog sata do maksimalne doze od 90 mg.

Protokol postupanja nakon i. v. primjene rt-PA-a:

- mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled svakih 15 min prva dva sata, zatim svakih 30 min sljedećih 6 sati te svakih sat vremena sljedećih 16 h
- provjeriti mjesta prethodnih venepunkcija, izgled urina, stolice
- u slučaju jake glavobolje, naglog povišenja krvnog tlaka, mučnine ili povraćanja učiniti hitan CT mozga

- ako je sistolički RR > 180 mmHg ili dijastolički RR > 105 mmHg, antihipertenzivima regulirati vrijednosti krvnog tlaka kako bi se zadržale ispod ovih granica.

ZAKLJUČAK

Zbog nedostatka specifične terapije dugo je vladao nihilizam u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara. Akutni moždani udar nije ni shvaćan kao hitno stanje. Tek devedesete godine prošlog stoljeća donose revolucionarne promjene u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara. Trombolitička terapija koja je u tom razdoblju uvedena u kliničku praksu značajno je prido-

nijela boljem ishodu liječenja bolesnika s akutnim moždanim udarom, uključujući i smanjenje smrtnosti. Striktno pridržavanje protokola primjene trombolitičke terapije osigurava sigurnost liječenja, bez statistički značajnog povećanja ozbiljnih komplikacija.

LITERATURA

1. WHO MONICA Project, Principal investigators. The World Health Organisation MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41: 105–14.
2. World Health Organization. International classification of diseases and related health problems, Tenth Revision. Geneva: World Health Organization, 1992.
3. WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders: Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 1989;20:1407–31.
4. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kanel WB et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 Years. *JAMA* 2006;296:2939–46.
5. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43–53.
6. Feigin VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? *Lancet Neurol* 2007;6:94–7.
7. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355–69.
8. Feigin VL, Krishnamurthi R. Public health strategies could reduce the global stroke epidemic. *Lancet Neurol* 2010;9:847–8.
9. Caplan LR. Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *JAMA* 1991;266:2413–8.
10. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989;39:1246–50.
11. Helgason CM. Cardioembolic stroke: topography and pathogenesis. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992;4:28–58.
12. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al., TOAST Investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:35–41.
13. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521–6.
14. European ad hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6:315–24.
15. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607–23.
16. Lyden P. Thrombolytic therapy for acute stroke – not a moment to lose. *N Engl J Med* 2008;359:1393–5.
17. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Stroke* 2010;41:445–6.
18. Goldemund D, Mikulik R. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12: 155–66.
19. Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U, Hemenway CC, Stashak JA. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. *Science* 1985;230: 1289–92.
20. del Zoppo GJ. Relevance of focal cerebral ischemia models. Experience with fibrinolytic agents. *Stroke* 1990;31: 155–60.
21. Sussman BJ, Fitch TS. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958;167:1705–9.
22. Penar PL, Greer CA. The effect of intravenous tissue-type plasminogen activator in a rat model of embolic cerebral ischemia. *Yale J Biol Med* 1987;60:233–43.
23. Collen D, Stassen JM, De Cock F. Synergistic effect on thrombolysis of sequential infusion of tissue-type plasminogen activator (t-PA) single-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA) and urokinase in the rabbit jugular vein thrombosis model. *Thromb Haemost* 1987;58:943–6.
24. Badylak SF, Voytik S, Klabunde RE, Henkin J, Leski M. Bolus dose response characteristics of single chain urokinase plasminogen activator and tissue plasminogen activator in a dog model of arterial thrombosis. *Thromb Res* 1988;52:295–312.
25. Bednar MM, McAuliffe T, Raymond S, Gross CE. Tissue plasminogen activator reduces brain injury in a rabbit model of thromboembolic stroke. *Stroke* 1990;21:1705–9.
26. Dettmers C, Young A, Rommel T, Hartmann A, Weingart O, Baron JC. CO₂ reactivity in the ischaemic core, penumbra, and normal tissue 6 hours after acute MCA-occlusion in primates. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;125:150–5.
27. Touzani O, Young AR, Derlon JM, Beaudouin V, Marchal G, Rioux P et al. Sequential studies of severely hypometabolic tissue volumes after permanent middle cerebral artery occlusion. A positron emission tomographic investigation in anesthetized baboons. *Stroke* 1995;26:2112–9.
28. Wang YF, Tsirka SE, Strickland S, Stieg PE, Soriano SG, Lip-ton SA. Tissue plasminogen activator (tPA) increases neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and tPA-deficient mice. *Nat Med* 1998;4:228–31.
29. Multicentre Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995;346:1509–14.
30. The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145–50.
31. MAST-E Group. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. *Stroke* 1999;30: 1326–32.
32. Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996;276:961–6.
33. Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. *Neurology* 1998;50:626–32.
34. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A et al. Recombinant tissue plasminogen activator

- in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78–86.
35. Haley EC Jr, Brott TG, Sheppard GL, Barsan W, Broderick J, Marler JR et al. Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. The TPA Bridging Study Group. *Stroke* 1993;24:1000–4.
 36. Alberts MJ. Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol* 1997;80:29–34.
 37. del Zoppo GJ. Investigational use of tPA in acute stroke. *Ann Emerg Med* 1988;17:1196–201.
 38. Higashida RT, Halbach VV, Tsai FY, Dowd CF, Hieshima GB. Interventional neurovascular techniques for cerebral revascularization in the treatment of stroke. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:793–800.
 39. Alberts MJ. Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol* 1997;80:29–34.
 40. Schellinger PD, Fiebich JB, Mohr A, Ringel PA, Jansen O, Hacke W. Thrombolytic therapy for ischemic stroke – a review. Part I – Intravenous thrombolysis. *Crit Care Med* 2001;29:1812–8.
 41. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study. *JAMA* 1995;274:1017–25.
 42. Fisher M, Pessin MS, Furian AJ. ECASS: lessons for future thrombolytic stroke trials. *European Cooperative Acute Stroke Study. JAMA* 1995;274:1058–9.
 43. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997;28:957–60.
 44. Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R et al. The ECASS 3-hour cohort. Secondary analysis of ECASS data by time stratification. ECASS Study Group. *European Cooperative Acute Stroke Study. Cerebrovasc Dis* 1998;8:198–203.
 45. Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, Tatlisumak T, Mahagne MH, Sacchetti ML et al. Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: post hoc analysis of ECASS I. *Stroke* 1998;29:2073–5.
 46. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999;30:2280–4.
 47. Dávalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke* 1999;30:2631–6.
 48. 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;333:1581–7.
 49. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119–25.
 50. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109–18.
 51. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1781–7.
 52. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55:1649–55.
 53. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000;55:952–9.
 54. Harold PA, Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2007;38:1655–711.
 55. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245–51.
 56. Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001;32:438–41.
 57. Saver JL, Gornbein J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L et al. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke* 2009;40:2433–7.
 58. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *JAMA* 1999;282:2019–26.
 59. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695–703.
 60. Ingall TJ. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: time is prime. *Stroke* 2009;40:2264–5.
 61. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos 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;372:1303–9.
 62. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768–74.
 63. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–29.
 64. Torbey MT, Jauch E, Liebeskind DS. Thrombolysis 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:2839–41.
 65. Davis SM, Donnan GA. 4.5 hours: the new time window for tissue plasminogen activator in stroke. *Stroke* 2009;40:2266–7.