

PREDNOSTI LIJEČENJA MOŽDANOG UDARA INTRAVENSKOM SISTEMSKOM TROMBOLIZOM

ADVANTAGES OF INTRAVENOUS SYSTEMIC THROMBOLYSIS IN STROKE TREATMENT

Irena Gašparić

Sažetak

Liječenje moždanog udara intravenskom trombolizom, primjenom rekombinantnog aktivatora tkivnog plazminogena prihvaćeno je i registrirano u Hrvatskoj od 2004. godine. Iste godine se počelo s primjenom u kliničkim bolnicama, a danas i u većini županijskih bolnica koje imaju primjereno opremljene jedinice za moždani udar. Rezultati brojnih istraživanja i kliničkih praćenja su pokazali da se primjenom ove terapije smanjuje postotak invalidnosti i smrtnosti u bolesnika s akutnim infarktom mozga u opskrbnom području arterije cerebri medije. U novije vrijeme tromboliza se primjenju i u liječenju infarkta opskrbnog područja arterije cerebri anterior i arterije cerebri posterior. Danas se smatra da je tromboliza jedino učinkovito liječenje ishemijskog moždanog udara, uz pažljivi odabir bolesnika prema smjernicama za uključivanje bolesnika u terapiju.

Ključne riječi: moždani udar, liječenje, tromboliza

Summary

Stroke treatment with intravenous thrombolysis using recombinant tissue-type plasminogen activator has been accepted and registered in Croatia since 2004. Its application started in clinical hospitals the same year. Today it is applied in most country hospitals with adequately equipped stroke units. Results of numerous studies showed that this therapy reduced disability and fatality rates

in patients suffering from acute cerebral infarction in the middle cerebral artery area. More recently, thrombolysis is also applied for infarctions in the anterior and posterior cerebral artery area.

Today, it is considered to be the only effective treatment of ischemic stroke if the patients are carefully selected according to the guidelines for patients' inclusion into the therapy

Key words: stroke, therapy, thrombolysis

Moždani udar je vodeći, treći uzrok smrti i invalidnosti u Hrvatskoj i u svijetu¹. Kao posljedica uurbanog života i nedovoljne kontrole faktora rizika, moždani udar se zadnjih godina javlja u sve mlađoj dobnoj skupini, što predstavlja veliki javnozdravstveni problem. U prvih 30 dana nakon preboljelog moždanog udara rizik od recidiva iznosi 3-10%, a nakon pet godina 25-40%. Incidencija se udvostručuje svakih deset godina nakon navršene 45. godine života. U Hrvatskoj oko 22.000 ljudi godišnje oboli od moždanog udara; oko 12% bolesnika umire prva tri mjeseca nakon inzulta, a 20% ima teške neurološke ispade¹.

U cilju suzbijanja "epidemije" moždanog udara važno je provođenje mjera primarne i sekundarne prevencije. Cilj primarne prevencije je utjecati na faktore rizika, od kojih se može utjecati na arterijsku hipertenziju, na pušenje, na tjelesnu aktivnost, na povišene vrijednosti šećera u krvi i na povišene vrijednosti lipida u serumu, dok se na dob, spol,

genetsku predispoziciju i nasljedne hematološke bolesti očito ne može.

Primarna prevencija

Primarna prevencija uključuje niz postupaka kojima je cilj smanjiti rizik nastanka moždanog udara u asimptomatskih osoba. Djelovanjem na poznate faktore rizika, učestalost moždanog udara se može smanjiti².

Preporuke u cilju sprečavanja pojave moždanog udara:

1. Potrebno je prekinuti pušenje i izbjegavati preterano uživanje alkohola.
2. Preporuča se redovita tjelesna aktivnost.
3. Uzimanje najmanje 5-6 obroka voća i povrća dnevno.
4. Smanjiti psihički stres i poboljšati metode relaksacije putem tjelesne aktivnosti, terapije glazbom.
5. Izbjegavati uporabu oralnih kontraceptiva kod žena starijih od 35 godina.
6. Održavati vrijednosti arterijskog tlaka ispod 130/80 mm Hg.
7. Kontrola glikemije i lipidemije.
8. U pacijenata s poznatim faktorima rizika poželjna je i ultrazvučna analiza karotidnih arterija kao probirna metoda. Naime, u slučaju težih stenoza po nekima je čak i u asimptomatskih pacijenata opravdana karotidna endarterektomija ili postavljanje proširnice (stenta; CEA/CES od engl. *carotid endarterectomy/carotid artery stenting*), posebno u vodećim centrima (perioperativne komplikacije <6%). Riječ je ipak o kontroverznom području, gdje ishitrene odluke nisu opravdane^{3,4}.
9. Fibrilacija atriya je često odgovorna za ishemijske moždane udare. Takvi bolesnici imaju i veći rizik od recidiva apopleksije. Radi svih navedenih činjenica, preporuke su da bolesnici mlađi od 65 godina

trebaju redovito uzimati antiagregacijsku terapiju, a stariji od 65 godina antikoagulantnu terapiju ili ASK u dozi od 300 mg s FA. U novije vrijeme se preporuča da svi bolesnici s nevalvularnom FA uzimaju antikoagulantnu terapiju radi smanjenja rizika od tromboembolijskih incidenata.

Sekundarna prevencija

Provodi se u bolesnika koji su preboljeli moždani udar, kako bi se preduhitrio recidiv. Brojne studije su pokazale djelotvornost kombinacije klopidozela i acilsalicilne kiseline, kao i učinkovitost antihipertenziva i statina. Pri fibrilaciji atriya nepohodna je antikoagulantna terapija. Osim standardnog varfarina u uporabi su i noviji oralni antikoagulansi, dabigatran, rivaroksaban i apiksaban. Uz medikamentno liječenje potrebna je redovita kontrola čimbenika rizika.

Patofiziologija moždanog udara

Moždani udar može biti ishemijski ili hemoragijski (intracerebralno krvarenje i subarahnoidna hemoragija), no česti su i lakunarni infarkti, tranzitorne ishemijske atake i tzv. tihi inzulti.

Ishemijski udar ili infarkt mozga nastaje okluzijom krvne žile trombom, a javlja se u oko 80% bolesnika, a hemoragije, intracerebralne i subarahnoidne, u oko 20%.

Infarkt mozga nastaje ishemijskom kaskadom i reperfuzijskim oštećenjem. Uslijed nedostatne opskrba neurona kisikom, razvija se anaerobni metabolizam stanice i stvara se mliječna kiselina. Oštećenjem stanične membrane dolazi do ulaska kalcija kroz naponski ovisne kalcijeve kanale uz oslobađanje glutamata, ekscitatornog neurotransmitora i stvaranje slobodnih radikala uz oštećenje mitohondrija. Cijeli niz ishemijskih zbivanja u konačnici dovodi do nekroze moždanog parenhima - do infarkta.

Tablica 1. Bodovna NIHSS ljestvica

Klinička slika	Bodovi
Stanje svijesti	
Pri svijesti	0
Pospanost	1
Stupor	2
Koma	3
Pitanja	
Odgovara točno na oba	0
Odgovara točno na jedno	1
Odgovara netočno	2
Refleksni ili voljni pokreti očiju	
Normalan pogled	0
Djelomična pareza	1
Devijacija bulbusa ili potpuna paraliza	2
Ispitivanje vidnog polja	
Bez ispada vidnog polja	0
Parcijalna hemianopsija	1
Kompletna hemianopsija	2
Bilateralna hemianopsija	3
Facijalna pareza	
Bez pareze	0
Minimalna	1
Parcijalna	2
Kompletna	3
Motorika ruke	
Bez ispada	0
Pronacija	1
Pareza - teško svladava gravitaciju	2
Teška pareza - ne svladava gravitaciju	3
Plegija	4
Motorika noge	
Bez ispada	0
Pronacija	1
Pareza - teško svladava gravitaciju	2
Teška pareza - ne svladava gravitaciju	3
Plegija	4
Ataksija ekstremiteta	
Odsutna	0
Prisutna unilaterally na jednom	1
Prisutna unilaterally na oba	2
Senzibilitet	
Normalan	0
Djelomični gubitak	1
Potpuni gubitak	2
Govor	
Uredan	0
Afazija blaga ili umjerena	1
Afazija jaka	2
Potpuna afazija	3
Dizartrija	
Normalna artikulacija	0
Dizartrija blaga do umjerena	1
Dizartrija teška, nerazumljiva	2
Naredbe	
Obje izvršava	0
Izvršava jednu	1
Ne izvršava	2
Gubitak pažnje/svijesti	
Nema	0
Djelomičan	1
Potpun	2

Priprema bolesnika za trombolizu

Cilj liječenja trombolizom je uspostavljanje što ranije rekanalizacije okludirane krvne žile i reperfuzija ishemijskog područja mozga, dok je oštećenje neurona u zahvaćenom području još reverzibilno⁵⁻⁶. Zato je potrebno što ranije prepoznati simptome moždanog udara, a potom što žurnije prevesti bolesnika u najbližu zdravstvenu ustanovu koja može pružiti takvu terapiju. Vrijeme od svega nekoliko sati se pokazalo kao najvažniji čimbenik u cijelom konceptu liječenja, pa je potrebna edukacija opće populacije, ali i zdravstvenih djelatnika, kako bi cijeli postupak liječenja bio što brži i učinkovitiji. Primarni zadatak liječnika obiteljske medicine i liječnika u timovima hitne pomoći je što ranije prepoznati simptome moždanog udara i što brže uputiti bolesnika u specijaliziranu ustanovu, kako bi vremenski period unutar kojeg se mora početi s liječenjem bio što kraći.

Na terenu bolesniku je potrebno osigurati venski put, uz praćenje vitalnih funkcija. Po dolasku u bolnicu kod svakog bolesnika treba procijeniti neurološki status pomoću ocjenskih ljestvica (National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS, Rankinova skala - tbl. 1 i 2). Potom valja odrediti zadovoljava li bolesnik kriterije za uključanje u liječenje trombolizom.

Dijagnostička priprema bolesnika za trombolizu

Obavezno je učiniti hitnu kompjuteriziranu tomografiju (CT/MSCT) ili magnetsku rezonanciju (MR) mozga (tbl. 3). CT ili MR angiografija pokazuju nedostatak protoka u zahvaćenoj krvnoj žili, a nativni CT mozga može biti uredan. Potrebna je kompletna laboratorijska obrada, što uključuje

Težina moždanog udara procjenjuje se zbirom bodova:

0= nema apopleksije,

1-4= blagi udar,

5-15 umjereno težak,

16-20= umjereno težak,

21-42= teški udar.

kompletnu krvnu sliku, testove hemostaze, elektrolite, jetrene enzime, ureju, kreatinin, krvnu grupu i Rh faktor. Kod sumnje na trudnoću određuje se i β HCG. Svakom bolesniku potrebno je snimiti EKG kako bi se uočio poremećaj ritma ili razvoj infarkta miokarda.

Tablica 2. Rankinova skala

0. Nema simptoma bolesti
1. Blagi neurološki ispad. Obavlja sve aktivnosti kao i prije moždanog udara
2. Blaga nesposobnost, nije u stanju obaviti neke aktivnosti, u cijelosti je pokretan bez tuđe pomoći
3. Potrebna je pomoć u nekim aktivnostima, pokretan bez tuđe pomoći
4. Hod uz pomoć druge osobe, potrebna je pomoć u obavljanju dnevnih aktivnosti
5. Nepokretan, inkontinentan. Potrebna je njega druge osobe
6. Smrt.

Tablica 3. Kriteriji za uključenje bolesnika u terapiju trombolizom

1. Dob 17-70 godina
2. Klinička slika akutnog moždanog udara
3. Siguran početak simptoma manje od 3 h 4-4,5 h?)
4. Hitni CT (MSCT) mozga, koji isključuje akutno krvarenje
5. NIHSS zbir od 5 do 25 bodova

Postupak provođenja trombolize

U postupku trombolize primjenjuje se rekombinantni tkivni plazminogen aktivator (rt-PA, alteplaza; Actylise). Jedna bočica sadrži 50 mg alteplaze, glikoproteina koji se veže za fibrin, aktivira pretvaranje plazminogena u plazmin, što dovodi do otapanja fibrinskog ugruška. Brzo se oslobađa iz krvi i metabolizira u jetri. Poluvijek u plazmi iznosi svega 4-5 min⁸.

Indikacije i kontraindikacije i protokoli za provođenje trombolize se moraju strogo poštovati.

Nakon što su zadovoljeni svi kriteriji uključivanja, osobito vremenski prozor od 3 h, uz obavezni

pismeni pristanak obitelji, pristupa se provođenju terapije, obično u jedinicama za moždani udar. Od 2009. godine produljeno je vrijeme početka primjene terapije na 4,5 h od početka simptoma⁹⁻¹⁰; tromboliza se ne smije ordinirati ako se vrijeme početka simptoma bolesti ne može točno odrediti.

Daje se rt-PA iv. u dozi 0,9 mg/kg (maksimalno 90 mg). Prvo se daje 10% lijeka u bolusu, a ostatak u obliku infuzije tijekom 60 min.

Nakon toga se provodi praćenje stanja bolesnika; monitoriranje vitalnih funkcija svakih 15 min kroz 2 h, a potom sljedećih 6 h svakih 30 min, potom svako sat vremena do isteka 24 h.

Arterijski tlak treba održavati u granicama od 120-170 mm Hg za sistolički, a 65-95 mm Hg za dijastolički. U slučaju povišenih vrijednosti tlaka treba odmah ordinirati antihipertenzive (npr. urapidil 25-50 iv.). Važno je praćenje neurološkog statusa bolesnika (npr. NIHSS nakon 1 h)¹¹⁻¹³. U slučaju bilo kakvog pogoršanja općeg stanja bolesnika, pojave glavobolje, mučnine, povraćanja, poremećaja svijesti ili drugih neuroloških ispada, terapiju treba prekinuti i učiniti kontrolni CT (MSCT) mozga. Ako nema nikakvih komplikacija, preporuča se redovita kontrola MSCT mozga nakon 24 h.

Prednosti trombolize

Brojna istraživanja su pokazala učinkovitost trombolitičkog liječenja alteplazom u liječenju moždanog udara. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study (NINDS) provedena je u 39 centara. Uočeno je da 11-13% bolesnika liječenih trombolizom ima bolji ishod, mortalitet je niži, no u 6,4% bolesnika razvilo se intracerebralno krvarenje¹⁴⁻¹⁵. Rezultati su to bolji što se lijek ranije primijeni. Ti podaci se poklapaju s prethodnim istraživanjima studije ECASS II¹⁶,

gdje je dobar terapijski i klinički odgovor na alteplazu postignut uz primjenu unutar 3-4, 5 h nakon pojave prvih simptoma. FDA je 1996. godine nakon NINDS studije registrirala alteplazu

za liječenje akutnog moždanog udara. Kasnije su provedeni i ECASS III i ATLANTIS pokusi, koji su pokazali jednaku učinkovitost u liječenju moždanog udara rt-PA¹⁷.

Nedostaci trombolize

Najteža i zapravo jedina relevantna komplikacija je intracerebralno krvarenje. Prema podacima iz Japana takvo se krvarenje javlja u oko 4,5 % ispitanika^{15,16}. Neki autori preporučuju praćenje rekanalizacije arterijske okluzije MR angiografijom, kako bi se spriječio razvoj intracerebralne hemoragije i drugih komplikacija¹⁸⁻¹⁹. Opisan je i orolingvalni angioedem kao moguća komplikacija. Kontraindikacije za primjenu trombolitičkog liječenja u tom smislu donosi tbl. 4.

Primjerenim, pažljivim odabirom bolesnika za liječenje uz praćenje vitalnih funkcija i kliničkog odgovora na terapiju fatalne komplikacije se većinom mogu spriječiti.

Primjena trombolize u odnosu na aspirin u dozama od 100-300 mg ima veću učinkovitost, a manje smrtnih ishoda i teških neuroloških oštećenja¹⁹.

Griebe i sur. navode da se lakunarni infarkti moraju liječiti trombolizom kao i drugi ishemijski inzulti²⁰. Uočeno je da nije bilo značajnih razlika u djelotvornosti alteplaze između bolesnika s opsežnim inzultima i onih s lakunarnim inzultima, a nisu uočene ni bitne razlike u komplikacijama.

Različita su razmišljanja o učinkovitosti sistemske trombolize u bolesnika s dijabetesom. Čini se da dijabetičarima ne treba ustezati davanje alteplaze²¹. Naime, nisu opažene značajne razlike u djelotvornosti i podnošljivosti u odnosu na nedijabetičare.

Primjena sistemske iv. trombolize bila je u početku rezervirana za infarkte prednje i srednje moždane cirkulacije (a. cerebri media, ACM i a. cerebri anterior, ACA). Oko 20% infarkta zahvaća međutim stražnju moždanu cirkulaciju (a. cerebri

posterior, ACP), te su istraživanja bila usmjerena i na tom području.

Tablica 4. Kontraindikacije za primjenu rt-PA

1. Trombociti < 100x10 ⁹ /l
2. PV (INR) preko normale
3. Liječenje peroralnim antikoagulansima
4. Primao heparin u manje od 48 h i APTV preko normale
5. Anamnestički tumor mozga, intrakranijsko krvarenje, aneurizma, angiom
6. Gastrointestinalno krvarenje ili urogenitalno krvarenje prije 21 dan
7. Akutno teško krvarenje ili trauma
8. Od ranije poznati poremećaj zgrušavanja krvi
9. Sistolički tlak unatoč poduzetoj terapiji >185 mm Hg ili <110 mm Hg
10. GUK < 2,7 mmol/l ili > 22,2 mmol/l
11. Moždani infarkt, srčani infarkt, trauma glave u zadnja 3 mjeseca
12. Kod dijabetičara raniji moždani udar u anamnezi
13. Bakterijski endokarditis, perikarditis, akutni pankreatitis
14. Simptomi koji brzo regresiraju
15. Simptomi subarahnoidnog krvarenja (čak i ako je uredan CT mozga)
16. Epileptički napad na početku moždanog infarkta
17. Veći operativni zahvat unutar 2 tjedna
18. Porod, punkcija krvne žile koju nije moguće komprimirati unutar 7 dana
19. Peptički ulkus unatrag 3 mjeseca
20. Varikoziteti jednjaka, teška bolest jetre
21. Maligna bolest s povećanim rizikom krvarenja

Rezultati sistemske iv. trombolize i intraarterijske trombolize vertebrobasilarnog sliva pokazuju gotovo identičan oporavak i stopu preživljavanja (NINDS, ECASS i ATLANTIS pokusi^{14,16,21}).

Postupak se može provesti u svim ustanovama koje imaju mogućnost izvođenja cerebralne angiografije i adekvatne u uvjete za zbrinjavanje bolesnika u jedinicama za moždani udar.

Zaključak

Tromboliza kao prihvaćen, odobren postupak u liječenju ishemijskog moždanog udara, uz strogo poštivanje provedbenih kriterija, bitno je smanjila smrtnost i invalidnost u takvih bolesnika. Vrijeme za provođenje ovog postupka se proširilo i do 4,5 h od početka simptoma, kao i na stariju životnu dob. Primjerena izvedba trombolitičke terapije značajno smanjuje smrtnost, invalidnost i troškove liječenja, koji uključuju dugotrajnu rehabilitaciju.

Literatura

1. Demarin V. Stroke - diagnosis & therapeutic guidelines. *Acta Clin Croat* 2002; 41:9-10.
2. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V i sur. Recommendations for stroke management. *Acta Clin Croat* 2011; 40:127-54.
3. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon* 2015;13:34-43.
4. Cureshi AI, Chaudry SA, Quershi MD, Suri MF. Rates and predictors of 5-year survival in a national cohort of asymptomatic elderly patients undergoing carotid revascularization. *Neurosurgery* 2015;76:34-41.
5. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
6. Schwammenthal Y, Tsabari R, Bakon M, Orion D, Merzeliak O, Tanne D. Thrombolysis in acute stroke. *Isr Med Assoc*. 2006; 8: 784-7.
7. Mileke O, Wardlaw J, Liu M. Thrombolysis (ifferent doses, routes of administration and agents) for acute ischemic stroke. *Cochrane databases Syst Rev* 2004.
8. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
9. Fuentes B, Martinez-Sachez P, Rodriguez-Sanz A i sur. Intravenous thrombolysis in stroke patients under 55 years of age: is there a different affect according to etiology and severity? *J Thromb Thrombolysis*.2014; 37:557-64.
10. Mori M, Naganuma M, Okada Y i sur. Early neurological deterioration 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the Stroke Acute management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement rt-PA Registry. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34:140-6.
11. Tanahashi N. Thrombolysis by intravenous tissue plasminogen activator (t-PA): current status and future directions. *Brain Nerve* 2009; 61:41-52.
12. Schwammenthal Y, Drescher MJ, Mwerzeliak O i sur. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke: initial Israeli experience. *Isr Med Ass J* 2004; 6:70-4.
13. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Marti-Vialta JL, Castilo J. Intravenous tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute cerebral ischemia. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:1-5.
14. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109-18.
15. Mori M, Naganuma M, Okada Y i sur. Early neurological deteriorations within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and improvement rt-PA Registry. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34:140-6.
16. Hacke W, Kaste M, Fieschi C i sur. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASSII). Second European-Australasian Acute Stroke study (ECASSII). *Lancet* 1998; 352:1245-51.
17. Antončić I, Davidov S, Tuškan-Mohar L, Bonifačić D, Perković O, Sošić M. Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara. *Med Fluminensis* 2013; 49: 454-62.
18. Strbian D, Michel P, Seiffge DJ i sur. Symptomatic intracranial haemorrhage after stroke thrombolysis - comparison of prediction scores. *Stroke* 2014; 45:752-8.
19. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:277-80.
20. Griebel M, Fischer E, Kablau M i sur. Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study. *J Neurol* 2014; 261:405-11.
21. Fuentes B, Cruz-Herranz A, Martinez-Sanchez P i sur. Acute ischemic stroke patients with diabetes should not be excluded from intravenous thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:522-7.
22. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial. Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke* 2002;33:493-6.