

Inhibitori Gp IIb/IIIa u akutnom ishemijskom moždanom udaru

Zrinka Ivanuša, dr. med.,¹ doc. dr. sc. Vesna Šerić,² Mario Ivanuša, dr. med.³

¹Djelatnost za neurologiju, Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar

²Klinika za neurologiju, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

³Djelatnost za interne bolesti, Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar

Moždani udar (MU) u 70-85% slučajeva uzrokuju ishemijske promjene koje nastaju zbog smanjenog moždanog protoka, najčešće zbog akutne okluzije velike intrakranijske ili ekstrakranijske moždane arterije. Trombolitička terapija predstavlja najvažniju i najdjelotvorniju terapiju ishemijskog MU, ukoliko se primijeni unutar 3 sata od nastanka simptoma. Različitim strategijama liječenja nastoji se produžiti vremenski interval u kojem je, u akutno nastalom ishemijskom MU, reperfuzijska terapija djelotvorna

Moždani udar (MU) u 70-85% slučajeva uzrokuju ishemijske promjene koje nastaju zbog smanjenog moždanog protoka, najčešće zbog akutne okluzije velike intrakranijske ili ekstrakranijske moždane arterije. Oko 20% ishemijskih MU nastaje zbog aterosklerotске cerebrovaskularne bolesti (hipoperfuzija ili arteriogeni embolusi), 25% zbog penetrirajuće bolesti arterije, a 20% zbog kardiogenog embolizma (bolesti zaliska, trombi u lijevoj klijetki, fibrilacija atrijsa). U 30% slučajeva uzrok MU nije poznat, a u oko 5% slučajeva MU uzrokuju rijetki čimbenici kao što su zloupotreba lijekova, stanja koja dovode do prekomjernog zgrušavanja krvi, disekcije arterija, arteritisi i migrena ili vazospazam.¹⁻³

Najvažniji rizični čimbenici za MU su pušenje, arterijska hipertenzija, dijabetes, hiperkolesterolemija, povišena razina homocisteina, koronarna bolest srca (angina pectoris i/ili stanje nakon infarkta miokarda) i periferna vaskularna bolest.

Kliničke manifestacije moždanog udara, poput glavobolje, jednostranog ili obostranog poremećaja vida, poremećaja govora, vrtoglavice, poremećaja kretanja i slabosti udova, obično nastaju iznenadno, a ostavljaju trajne posljedice i imaju visoku stopu smrtnosti. Stoga MU treba shvatiti kao hitno stanje, kontinuirano educirati stanovništvo i zdravstveno osoblje o simptomima i liječenju MU, a u neurološkim odjelima sekundarnih i tercijarnih ustanova osnovati jedinice za liječenje MU kako bi se smanjio invaliditet i smrtnost.^{4,5}

Reperfuzijska terapija predstavlja najvažniju i najdjelotvorniju terapiju ishemijskog MU. Ponovnom uspostavljanjem protoka krvi u ugroženom području mozga, prije razvoja infarkta, reperfuzijsko liječenje spašava stanice penumbre i smanjuje konačnu veličinu infarkta, što ima za posljedicu bolji ishod liječenja MU. U zadnjih 15-ak godina svjedoci smo sve većeg kliničkog iskustva koje je potvrdilo dramatičnu dobrobit primjene trombolitičke terapije u svrhu rane moždane reperfuzije. U slučaju MU, s obzirom na veću osjetljivost moždanog tkiva u odnosu na miokard, vremenski interval započetog liječenja nakon prvih simptoma ima još kritičnije značenje nego kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda (AIM). Tako trombolitičko liječenje rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena (rt-PA, Activase®) unutar 3 sata od nastanka tegoba značajno poboljšava ishod MU, te je jednako, ili čak korisnije od primjene acetilsalicilne kiseline, drugog dokazanog lijeka za ishemijski MU. Postoje i podaci da trombolitička terapija samo u pažljivo odabranim bolesnika može biti djelotvorna i u razdoblju 3-6 sati nakon početka simptoma ishemijskog MU.^{6,7}

Prema nedavno objavljenim podacima, iako svaki četvrti bolesnik s akutnim ishemijskim MU dolazi u hitnu službu unutar 3 sata

od nastanka tegoba, samo 1-2% dobije trombolitičku terapiju. Uz kratak vremenski interval u kojem je potrebno najprije učiniti CT/MR mozga, razlozi tako rijetke primjene trombolitičke terapije su stupanj rekanalizacije okludirane arterije od oko 50%, reokluzija u oko 30% liječenih bolesnika, kao i rizik od simptomatske hemoragijske transformacije. To čini glavni problem u liječenju ishemijskog MU, poglavito u županijskim bolnicama, gdje često, zbog kasnog dolaska bolesnika, u tako kratkom vremenskom intervalu nije moguće učiniti niti CT mozga. Drugi važni problem u organizaciji modernog zbrinjavanja ishemijskog MU je nepostojanje jedinica za liječenje MU koje bi adekvatnim stupnjem intenzivne skrbi⁴⁻⁶ i monitoriranjem učinka, primjerice neinvazivnom metodom kao što je transkranijalni Doppler⁸, omogućile primjenu trombolitičke terapije. Stoga u liječenju ishemijskog MU u mjestima izvan velikih kliničkih centara u većini slučajeva nije moguće primijeniti modernu terapiju ili promijeniti organizaciju liječenja kao primjerice kod zbrinjavanja akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom (gdje se organiziranim prijevozom u pratnji tima i adekvatne opreme bolesnici prevoze u intervencijske centre radi primjene djelotvorne strategije liječenja⁹).

U liječenju ishemijskog MU različitim strategijama nastoji se produžiti vremenski interval u kojem je primijenjena reperfuzijska terapija djelotvorna. Primjeri nekih metoda tzv. eksperimentalnog liječenja ishemijskog MU prema Sacco i sur. su intraarterijska tromboliza, kombinirano liječenje trombolitikom i Gp IIb/IIIa antagonistom, sonotromboliza, endovaskularna mehanička terapija i njihove međusobne kombinacije.¹⁰ U retrospektivnoj studiji objavljenoj u časopisu Stroke najuspješnijom se pokazala intrakranijska ili ekstrakranijska primjena stenta ili kombinacija intraarterijskog trombolitika i glikoproteina IIb/IIIa.²

Glikoproteini IIb/IIIa i ishemijski moždani udar

Skupinu inhibitora trombocitnih Gp IIb/IIIa receptora čine abciximab (ReoPro), tirofiban (Aggrastat) i jedini dostupni preparat u Hrvatskoj eptifibatid (Integrilin). Spomenuti lijekovi dokazane su djelotvornosti u akutnom koronarnom sindromu i kod perkutane koronarne intervencije,¹¹ a njihova primjena u akutnom ishemijskom MU još je uvijek predmet istraživanja.¹⁰

U rubrici Cochrane Corner u broju časopisa Stroke za ožujak 2007. godine Ciccone i sur. analizirali su dosadašnju primjenu glikoproteina IIb/IIIa randomiziranim, kontroliranim istraživanjima u bolesnika s akutnim ishemijskim MU unutar 6 sati od nastupa simptoma.¹² Analizom 414 bolesnika koji su liječeni abciximabom

autori su utvrdili statistički neznačajno smanjenje (OR 0,79; 95% CI, 0,54-1,17) kombiniranog ishoda (smrti ili ovisnosti o tuđoj pomoći nakon 3 mjeseca od MU) ili smrtnog ishoda (OR 0,67; 95% CI, 0,36-1,25), uz nesigifikantan porast simptomatske intracerebralne hemoragije (OR 4,13; 95% CI, 0,86-19,67) i velikih ekstrakranijskih krvarenja (OR 1,51; 95% CI, 0,25-9,12). Rezultati prerano prekinute studije Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial – II (AbESTT-II), koji se očekuju, definitivno će odgovoriti na pitanje je li abciximab optimalan lijek za liječenje akutnog ishemijskog MU. Ova multicentrična studija uključila je 808 od planiranih 1800 bolesnika unutar 5 sati od nastanka moždanog udara, a praćenje je trajalo 3 mjeseca.^{12,13}

Primjena tirofibana zajedno s nefrakcioniranim heparinom još uvijek se istražuje, i to najviše kod njemačkih autora. Eksperimentalni rezultati, kao i pilot-studija, dokazali su pozitivan učinak tirofibana na ishemijsko tkivo mozga u akutnom ishemijskom MU jer je došlo do oporavka mikrocirkulacije, što je imalo za posljedicu manje oštećenje moždanog tkiva.¹⁴ Multicentrična prospektivna, placebo kontrolirana studija Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke (SaTIS) uključila je 240 bolesnika unutar 22 sata od početka simptoma i pratila ih tijekom 5 mjeseci. Rezultati su prikazani u svibnju 2006. na 15th European Stroke Conference. Registriran je nesigifikantan porast rizika moždanog krvarenja u skupini bolesnika na tirofibanu (27,1% na placebo, nasuprot 30,2% na tirofibanu, što predstavlja relativni rizik od 1,113). Smrtnost nakon 5-6 mjeseci od nastanka MU značajno je smanjena u skupini koja je primila tirofiban u odnosu na placebo (smanjenje relativnog rizika za 0,27; $p = 0,03$).¹⁵ U tijeku je još Study of Efficacy of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke (SETIS) koja istražuje primjenu tirofibana unutar 6 sati od početka simptoma, a bolesnici se prate tijekom 3 mjeseca.¹⁶

Jedini inhibitor GpIIb/IIIa na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje je eptifibatid (Integrilin). Lijek je dostupan u dva oblika – bočica 10 ml (2 mg/ml) i bočica 100 ml (0,75 mg/ml), a prema odredbi može se primijeniti samo za bolesnike nakon dilatacije i uvođenja stenta.¹⁷ Od kliničkih studija koje su u tijeku valja spomenuti Reperfusion of stroke Safety study Imaging Evaluation – 2 (ROSIE-2)¹⁸, Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatid and rt-PA in Acute Ischemic Stroke (CLEAR)¹⁹ i Combination Anti-Platelet and Anti-Coagulation Treatment After Lysis of Ischemic Stroke Trial (CATALIST)²⁰ studiju. Sve tri studije istražuju učinak kombiniranog liječenja unutar 3 sata od nastupa moždanog udara. CATALIST istražuje imaju li dodatna terapija (acetilsalicilna kiselina, eptifibatid) i niskomolekulski heparin tinzaparin (Innohep) utjecaj na ishod bolesnika s ishemijskim MU i je li kombinacija eptifibatida, alteplaze (t-PA, Actilyse), tinzaparina i acetilsalicilne kiseline sigurna.²⁰ Studija CLEAR istražuje sigurnost djelovanja smanjene doze rt-PA i eptifibatida u bolesnika s akutnim ishemijskim MU¹⁹, a ROSIE-2 studija učinak na perfuziju standardne doze t-PA, acetilsalicilne kiseline i tinzaparina s jednom od 5 različitih doza eptifibatida.¹⁸

Rezultati spomenutih studija odgovorit će na pitanje je li rani rizik intracerebralne hemoragije prihvatljiv, te osigurava li primjena inhibitora GpIIb/IIIa dobitno mjerenu boljim dugoročnim ishodom i manjim stupnjem invalidnosti. Stoga i nove Preporuke ACC/AHA za rano zbrinjavanje odraslih pacijenata s ishemijskim MU od 12. travnja 2007. godine²¹, primjenu inhibitora Gp IIb/IIIa u bolesnika s ishemijskim MU za sada ne podupiru, osim u kliničkim studijama (III. kategorija preporuka, razina dokaza B).

Pored pažnje koju trebamo posvetiti rezultatima spomenutih studija, ne smijemo niti zanemariti rezultate studija o genskoj ekspresiji mjerljivoj u uzorcima periferne krvi nakon MU. Pilot studija iz 2005. godine²² i studija Tanga i sur. iz 2006. godine²³ ukazuju na činjenicu da se ekspresija gena može analizirati u uzorcima periferne krvi (neutrofilni i monociti) i da nastupa vrlo rano, čak i unutar 3 sata od nastanka ishemijskog MU. Ovaj upalni odgovor nakon MU može koristiti u ranoj dijagnostici MU, razumijevanju etiologije i patogeneze MU, kao i pri odabiru akutnog liječenja. **M**

LITERATURA

- Gupta R, Vora NA, Horowitz MB, Tayal AH, Hammer MD, Uchino K, et al. Multimodal reperfusion therapy for acute ischemic stroke: factors predicting vessel recanalization. *Stroke* 2006; 37:986-90.
- Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke* 2005; 36:2311-20.
- Stroke Management: Etiology, Assessment, and Lysis. http://www.imagingeconomics.com/issues/articles/2005-11_05.asp (pristup 28. 3. 2007.)
- Plivamed.net: Novi izazovi u dijagnostici i terapiji moždanog udara. <http://www.plivamed.net/?section=home&spec=14&cat=t&id=15506&show=1> (pristup 28. 3. 2007.)
- Candelise S, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A, on behalf of the PROSIT Study Group. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007; 369:299-305.
- Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Trkanjec Z, Vuković V, Vargek-Solter V, Šerić V, et al. Recommendations for stroke management 2006 update. *Acta Clin Croat* 2006; 45:219-85.
- Khaja AM, Brotha JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007; 369:319-30.
- Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al; CLOTBUST Investigators. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38:948-54.
- Nikolić-Heitzler V, Miličić D, Babić Z, Bergovec M, Ivanušić M, Tršinski D. Kako izjednačiti šansu hrvatskih građana za optimalnim liječenjem infarkta miokarda? *Medix* 2006; 12(62/63):128-30.
- Sacco RL, Chong JY, Prabhakaran S, Elkind MSV. Experimental treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007; 369:331-41.
- Ivanušić M, Miličić D. Inhibitori Gp IIb/IIIa u akutnom koronarnom sindromu. *Medix* 2006; 12(62/63):131-2.
- Ciccone A, Abraha I, Santilli I. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38:1113-4.
- Stroke Trial Registry: AbESTT-II. <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=568> (pristup 28. 3. 2007.)
- Junghans U, Seitz RJ, Ritzl A, Wittsack HJ, Fink GR, et al. Ischemic brain tissue salvaged from infarction by the Gp IIb/IIIa platelet antagonist tirofiban. *Neurology* 2002; 58:474-6.
- Stroke Trial Registry: SaTIS. <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=593> (pristup 28. 3. 2007.)
- Stroke Trial Registry: SETIS. <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=540> (pristup 28. 3. 2007.)
- Lista lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. http://www.hzzoznet.hr/lista_lijekova.htm (pristup 28. 3. 2007.)
- Stroke Trial Registry: ROSIE-2. <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=538> (pristup 28. 3. 2007.)
- Stroke Trial Registry: CLEAR. <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=478> (pristup 28. 3. 2007.)
- Clinical Trial: Adjunctive Drug Treatment for Ischemic Stroke Patients. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00061373?order=2> (pristup 28. 3. 2007.)
- Adams HP 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, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38:1655-711.
- Moore DF, Li H, Jeffries N, Wright V, Cooper RA Jr, Elkhouloun A, et al. Using peripheral blood mononuclear cells to determine a gene expression profile of acute ischemic stroke: a pilot investigation. *Circulation* 2005; 111:212-21.
- Tang Y, Xu H, Du X, Lit L, Walker W, Lu A, et al. Gene expression in blood changes rapidly in neutrophils and monocytes after ischemic stroke in humans: a microarray study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26:1089-102.