

# Tromboliza w udarze niedokrwiennym mózgu – 8 lat doświadczeń

Thrombolysis in stroke – 8 years of experience

Maciej Wawrzyńczyk, Krystyna Pierzchała, Beata Łabuz-Roszak

## STRESZCZENIE

### WSTĘP

Tromboliza dożylna pozostaje jedyną metodą leczenia przyczynowego udaru niedokrwiennego mózgu. W Oddziale Udarowym Kliniki Neurologii w Zabrze leczenie to stosowane jest od 2004 r., początkowo w ramach programu „POLKARD”, a od 2009 r. jako procedura Narodowego Funduszu Zdrowia. Przeprowadzono analizę 70 chorych leczonych trombolitycznie w latach 2004–2011.

### MATERIAŁ I METODY

Grupę 70 pacjentów analizowano, uwzględniając: stan neurologiczny w chwili kwalifikacji do leczenia w skali NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), czas od wystąpienia objawów do podania leku, efekt leczenia w skali Rankina (*modified Rankin Scale* – mRS) i częstość zgonów w obserwacji 90-dniowej oraz występowanie powikłań krwotocznych udaru.

### WYNIKI

W analizowanych latach leczono trombolitycznie 70 chorych, najwięcej, tj. 19 chorych, w 2011 r. Przeważali mężczyźni (43 chorych, 61,4%), średni wiek chorych wynosił  $64,7 \pm 12,5$  roku. Punktacja w skali NIHSS w chwili kwalifikacji do leczenia wynosiła  $12,8 \pm 4,6$  pkt i była istotnie gorsza w grupie chorych, u których udar zakończył się zgonem ( $16,8 \pm 6,3$  vs  $12,2 \pm 4,1$  pkt). Czas od wystąpienia objawów do podania leku wynosił średnio 130 min. Objawowy krwotok śródmózgowy uwidoczniono u 7 (10,0%) chorych. Całkowitą lub funkcjonalną niezależność (mRS 0–2) uzyskano u 38 (54,3%) chorych. Zmarło 11 (15,7%) chorych, wśród leczonych w latach 2009–2011 częstość zgonów była niższa (10,9%).

### WNIOSKI

1. W grupie 70 chorych leczonych trombolitycznie skuteczność leczenia i jego bezpieczeństwo były porównywalne z wynikami uzyskanymi zarówno w badaniach randomizowanych, jak i publikowanych wcześniej w Polsce.

Katedra i Klinika Neurologii  
Wydziału Lekarskiego  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym  
w Zabrze  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

### ADRES

#### DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Maciej Wawrzyńczyk  
Katedra i Klinika Neurologii  
Wydziału Lekarskiego  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym  
w Zabrze  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
ul. 3 Maja 13/15  
41-800 Zabrze  
tel. +48 32 370 45 84  
mob. +48 607 615 357  
fax +48 32 271 30 18  
e-mail: mcwaw@mp.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 6, 37–44  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

2. Stwierdzana w ostatnich latach większa skuteczność leczenia przy mniejszej częstości obserwowanych powikłań, mimo większej liczby kwalifikowanych chorych, wskazuje na konieczność dalszych działań w celu zwiększenia rekrutacji chorych w ostrej fazie udaru, spełniających kryteria włączenia leczenia trombolitycznego.

**SŁOWA KLUCZOWE**

udar niedokrwieny, leczenie trombolityczne, skala Rankina, śmiertelność

**ABSTRACT****BACKGROUND**

Intravenous thrombolysis remains the only available method of treatment of ischemic stroke. In the Stroke Unit of the Neurological Department, this treatment has been in use since 2004, in the beginning as part of "POLKARD" and since 2009 as a procedure of the National Health Fund. We carried out an analysis of 70 patients given thrombolytic treatment throughout the years 2004–2011.

**MATERIAL AND METHODS**

We evaluated a group of 70 patients, considering their neurological state at qualification to treatment on the NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), onset-to-needle time, results of treatment in the modified Rankin Scale (mRS) and the case-fatality in the 90-day follow-up, as well as the occurrence of hemorrhagic complications of stroke.

**RESULTS**

Within the analyzed years, 70 patients were given thrombolysis, the most in 2011 – 19 patients. They were mainly men (43 patients, 61.4%), the mean age of the patients was  $64.7 \pm 12.5$  years. The NIHSS at qualification to treatment was  $12.8 \pm 4.6$  pts, and was significantly worse in patients with a fatal outcome ( $16.8 \pm 6.3$  vs  $12.2 \pm 4.1$  pts). The mean onset-to-needle time was 130 minutes. Symptomatic intracerebral hemorrhage was seen in 7 (10.0%) patients. Complete or functional independence (mRS 0–2) was achieved in 38 (54.3%) patients. 11 (15.7%) patients died; in the group of patients treated in the years 2009–2011, the rate of death was lower (10.9%).

**CONCLUSIONS**

1. In the group of 70 patients given thrombolysis, the result of treatment and its safety was comparable to data from randomized controlled trials and published previously for Poland
2. The improved outcome of thrombolysis achieved in recent years with a decreasing number of hemorrhagic complications, despite the increasing number of patients given thrombolysis, suggests the necessity for further measures to increase the recruitment of patients in the acute phase of stroke fulfilling the inclusion criteria for thrombolytic treatment.

**KEY WORDS**

stroke, thrombolysis, modified Rankin Scale, case-fatality

**WSTĘP**

Prowadzony w latach 90. ubiegłego wieku Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Udaru

Mózgu (NPPiLUM) pozwolił osiągnąć znaczną redukcję śmiertelności w udarze mózgu w porównaniu z publikowanymi w tym czasie wskaźnikami [1]. Było to możliwe dzięki utworzeniu sieci pododdziałów udarowych,

zwiększeniu dostępności badań neuroobrazowych, upowszechnieniu metod zapobiegania powikłaniom udaru, w tym wczesnej rehabilitacji oraz właściwej prewencji kolejnego udaru [1,2]. Nie obserwuje się jednak zmniejszenia zachorowalności na udar mózgu, co powoduje, że nadal pozostaje on w Polsce jedną z najczęstszych przyczyn zgonu oraz główną przyczyną niesprawności chorych powyżej pięćdziesiątego roku życia [3,4,5].

Mimo pozytywnych wyników badań dotyczących mechanicznej trombektomii oraz dotętniczego leczenia trombolitycznego [5,6,7], jedyną zaaprobowaną i szeroko dostępną metodą leczenia przyczynowego udaru niedokrwiennego mózgu (UN) pozostaje tromboliza dożylna, z wykorzystaniem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-Pa) [9,10]. Wprowadzona do leczenia na podstawie wyników uzyskanych w badaniu NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), została w 2002 r. dopuszczona do stosowania w Europie, zaś od 2003 r. wykonywana jest w Polsce [11]. Mimo istotnych ograniczeń, związanych przede wszystkim z krótkim czasem od początku zachorowania do chwili podania leku, a także z wprowadzonymi granicami wieku i ciężkości stanu neurologicznego, liczba chorych otrzymujących takie leczenie systematycznie wzrasta. Sprzyja temu potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania trombolizy dożylnej w badaniu SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study*) [12] oraz wykazanie skuteczności leczenia w grupie chorych, u których alteplazę podawano w oknie czasowym między 3 a 4,5 godziną od wystąpienia objawów w badaniu ECASS III (*European Cooperative Acute Stroke Study*) [13].

W Oddziale Udarowym Kliniki Neurologii w Zabrze leczenie trombolityczne stosowane jest od 2004 r., początkowo w limitowanej liczbie procedur w ramach programu „POLKARD”, a od 2009 r. jako procedura refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Autorzy pracy postanowili ocenić skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia UN w tej grupie chorych.

#### MATERIAŁ I METODY

Analizie obejmującej lata 2004–2011 poddano wszystkich chorych z UN mózgu, u których

zastosowano dożylnie leczenie trombolityczne. Kwalifikację do leczenia przeprowadzano zgodnie z aktualnymi kryteriami: od 2004 r. były to zalecenia protokołu leczenia trombolitycznego rejestru TUN (tromboliza w udarze niedokrwienym) prowadzonego do celów programu POLKARD, zaś od 2008 r. stosowano wytyczne Grupy Ekspertów NPPiLUM [14], z wydłużeniem od 2010 r. okna czasowego do 4,5 godziny od chwili wystąpienia udaru.

Alteplazę podawano dożylnie w dawce 0,9 mg/kg (maks. 90 mg), w formie 1-godzinnej wlewu, 10% wyliczonej dawki podawano w bolusie przed rozpoczęciem wlewu.

Stan neurologiczny pacjentów oceniano według skali udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (National Institute of Health Stroke Scale–NIHSS) w chwili kwalifikacji do leczenia oraz po 24 godzinach i 7 dniach od zachorowania. Tomografię komputerową (TK) wykonywano u wszystkich chorych przed podaniem alteplazy oraz w czasie 22–36 godzin po jej zastosowaniu, oceniając występowanie zmian niedokrwienych (w tym objawu hiperdensyjnej tętnicy środkowej mózgu) oraz krwotocznych. Objawowy krwotok śródmózgowy (*significant intracerebral hemorrhage* – SICH) w kontrolnym badaniu TK klasyfikowano według kryteriów stosowanych w badaniach: NINDS (obecność krwawienia z towarzyszącym jakimkolwiek pogorszeniem stanu neurologicznego), ECASS II (obecność krwawienia z towarzyszącym pogorszeniem w skali NIHSS co najmniej o 4 pkt) oraz SITS-MOST (miejscowe lub odległe krwawienie śródmiąższowe typu 2 (krwiak wewnątrzawłowy, *parenchyma intracerebral haemorrhage type 2*) z towarzyszącym pogorszeniem stanu neurologicznego w skali NIHSS co najmniej o 4 pkt. Definicja krwawienia śródmiąższowego typu 2 obejmuje obecność wynaczynionej krwi w ilości przekraczającej 30% obszaru zawału z obecnością efektu masy [9,12,15]. Klasyfikacji rodzajów krwawienia śródmózgowego dokonano według kryteriów wykorzystanych w badaniu SITS-MOST.

U wszystkich chorych oceniano dane demograficzne, występowanie czynników ryzyka: nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, hiperlipidemii, choroby wieńcowej lub przebytego zawału serca, cukrzycy, przebytego udaru i zwężenia tętnic domózgowych oraz czas od wystąpienia objawów do chwili podania leku (*onset-to-needle time*).

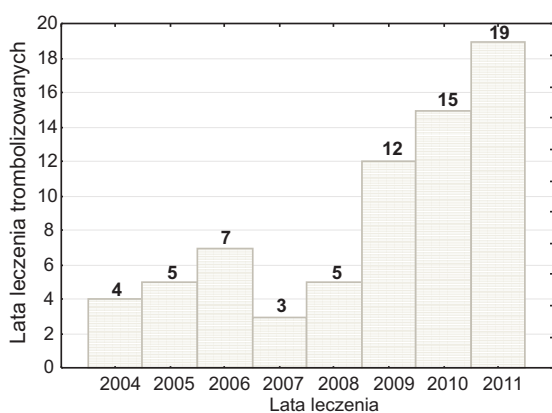
Efekt leczenia oceniano w skali Rankina (*modified Rankin scale*, mRS) w dniu zakończenia

hospitalizacji oraz 90 dni po zastosowanym leczeniu

Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano w programie STATISTICA 9.0. Normalność rozkładu zmiennych oceniano testem Shapiro-Wilka. Do porównania zmiennych parametrycznych zastosowano test t-Studenta. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

WYNIKI

W latach 2004–2011 w Oddziale Udarowym Kliniki Neurologii w Zabrze leczono trombolitycznie 70 chorych, najwięcej – 19 (27,1%)



Ryc. 1. Liczba chorych poddanych leczeniu trombolitycznemu w kolejnych latach.

Fig. 1. Number of thrombolytic patients in subsequent years.

– w 2011 r., co stanowiło 7,03% wszystkich chorych z UN, hospitalizowanych wówczas w Klinice (liczbę chorych poddawanych leczeniu w kolejnych latach ilustruje ryc. 1). W analizowanej grupie przeważali mężczyźni (43 chorych, 61,4%), średni wiek wynosił  $64,7 \pm 12,5$  roku. Częstość występowania czynników ryzyka, stan chorych w chwili kwalifikacji do leczenia trombolitycznego oraz wartości *onset-to-needle time* przedstawiono w tabeli I. Objaw hiperdensyjnej tętnicy środkowej w wyjściowym badaniu TK stwierdzono u 12 (17,1%) chorych.

U 54 (77,1%) chorych stan neurologiczny w skali NIHSS oceniany po 24 godzinach od zastosowania trombolizy był lepszy od stanu wyjściowego, zaś u 28 (40,0%) stopień poprawy wynosił co najmniej 4 pkt. Po 7 dniach taki stopień poprawy obserwowano odpowiednio u 57 (81,4%) i 50 (71,4%) chorych. Całkowite ustąpienie objawów lub znaczny stopień niezależności, definiowany jako ocena 0–2 w skali mRS uzyskano w chwili wypisu u 35 (50%) chorych, zaś po 90 dniach od zachorowania u 38 (54,3%) chorych. W obserwacji odległej nie uzyskano danych o 3 (4,3%) chorych.

W okresie hospitalizacji zmarło 8 (11,4%) chorych leczonych trombolizą, łącznie w okresie 3 miesięcy od zachorowania zmarło 11 (15,7%) chorych. W latach 2009–2011 częstość zgonów była niższa i wynosiła odpowiednio 6,5% i 10,9%. Przyczynami zgonów

Tabela I. Czynniki ryzyka, stan neurologiczny oraz czas do podania leku u chorych trombolizowanych

Table I. Risk factors, neurological state and *onset-to-needle time* in thrombolytic patients

Czynniki ryzyka	Liczba chorych (%)
Nadciśnienie tętnicze	49 (70,0%)
Migotanie przedsionków	21 (30,0%)
Choroba wieńcowa/przebyty zawal serca	22 (31,4%)
Hiperlipidemia	46 (65,7%)
Palenie papierosów aktualne	28 (40,0%)
Cukrzyca	16 (22,9%)
Istotne zwężenie lub okluzja tętnic domózgowych	21 (30,0%)
Przebyty udar mózgu	12 (17,1%)
Punktacja NIHSS w chwili kwalifikacji do podania alteplazy	liczba punktów (% chorych)
0–7	7 (10,0%)
8–14	37 (52,9%)
15–25	26 (37,1%)
w tym > 20	5 (7,1%)
Średni NIHSS	12,8 ± 4,6
Czas od wystąpienia objawów do podania leku	minuty
Dla chorych leczonych w okresie obowiązywania 3-godzinnego okna terapeutycznego (lata 2004–2009)	130
Dla chorych leczonych w okresie obowiązywania 4,5-godzinnego okna terapeutycznego (lata 2010–2011)	138

w trakcie hospitalizacji były: u 6 chorych progresja niedokrwienia lub wystąpienie krwawienia śródmózgowego, u 1 chorego zatorowość płucna, u 1 chorego dekompensacja krążenia systemowego i obrzęk płuc. Wśród chorych zmarłych pozaszpitalnie jako przyczynę zgonu stwierdzano: powtórny UN (1 chory), dekompensację krążenia systemowego (1 chory) oraz zapalenie płuc (1 chory).

Obecność jakiegokolwiek krwawienia śródmózgowego w kontrolnym badaniu TK wy-

**Tabela II.** Częstość występowania typów ukrwotoczenia u chorych trombolizowanych według kryteriów SITS-MOST

**Table II.** Prevalence of SICH in thrombolytic patients according to SITS-MOST criteria

Typ krwawienia śródmózgowego	Liczba chorych (%)
HI 1	1 (1,4%)
HI 2	1 (1,4%)
PH 1	3 (4,3%)
PH 2	5 (7,1%)
PHR 1	1 (1,4%)
PHR 2	0 (0,0%)
Łącznie	11 (15,7%)

Objaśnienia do tabeli II:

- HI – ukrwotoczenie wybroczynowe (*haemorrhagic infarction*): HI 1 – drobne wybroczyny zlokalizowane na obrzeżu obszaru niedokrwienia, HI 2 – zlewające się wybroczyny w obrębie obszaru niedokrwienia, bez efektu masy;
- PH – krwawienie śródmiąższowe (*parenchymal intracerebral haemorrhage*): PH 1 – zajmujące  $\leq 30\%$  obszaru niedokrwienego, z niewielkim efektem masy, PH 2 – zajmujące  $\leq 30\%$  obszaru niedokrwienego, ze znacznym efektem masy;
- PHR – odległe krwawienie śródmiąższowe (*remote parenchymal intracerebral haemorrhage*): PHR 1 – niewielki lub umiarkowanie rozległy obszar krwawienia poza obszarem niedokrwienia, z możliwym niewielkim efektem masy, PHR 2 – rozległy obszar krwawienia poza obszarem niedokrwienia, z istotnym efektem masy.

konanym w ciągu 22–36 godzin po podaniu alteplazy stwierdzono u 11 (15,7%) chorych. Oceniano je jako istotne odpowiednio u 7 (10,0%) chorych według kryteriów badania NINDS oraz u 6 (8,6%) według kryteriów stosowanych w badaniach SITS-MOST i ECASS II. Częstość występowania podtypów krwawienia według kryteriów SITS-MOST zebrano w tabeli II.

W grupie chorych, którzy zmarli, oraz chorych z krwawieniem śródmózgowym, stan neurologiczny w skali NIHSS w chwili kwalifikacji do leczenia był istotnie gorszy niż chorych, którzy przeżyli (odpowiednio  $16,8 \pm 6,3$  pkt vs  $12,2 \pm 4,1$ ,  $15,5 \pm 5,9$  vs  $12,3 \pm 4,2$ ,  $p < 0,05$ ).

Częstość zgonów oraz SICH w grupie chorych leczonych w latach 2009–2011 była niższa niż w latach 2004–2008, różnica ta nie była znaczna statystycznie (tab. III).

## DYSKUSJA

Liczba chorych z UN leczonych trombolitycznie w Oddziale Udarowym Kliniki Neurologii w Zabrze wzrastała w kolejnych latach (z wyjątkiem lat 2006–2007), przekraczając w 2011 r. 7% wszystkich chorych z UN, przy porównywalnej w kolejnych latach liczbie chorych hospitalizowanych (dane niepublikowane). Przyczynami zwiększenia liczby leczonych chorych są w naszej ocenie: poprawa stanu wiedzy personelu oddziałów pomocy doraźnej o konieczności natychmiastowego kierowania chorych z ostrym udarem na oddział udarowy, dzięki prowadzonym w omawianych latach akcjom informacyjnym, oraz wprowadzenie priorytetowego dostępu do badań TK i laboratoryjnych u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia trombolitycznego. Poprawa w tych

**Tabela III.** Porównanie populacji chorych oraz efektów leczenia trombolitycznego w latach 2004–2008 oraz 2009–2011

**Table III.** Comparison of population of patients and results of thrombolytic treatment in years 2004–2008 and 2009–2011

Efekty leczenia w badanej populacji	Lata	
	2004–2008	2009–2011
Liczba chorych	24	46
Wiek chorych (w latach)	$62,8 \pm 15,8$	$65,7 \pm 10,3$
NIHSS w chwili kwalifikacji do trombolizy – liczba punktów	$12,1 \pm 4,7$	$13,1 \pm 4,5$
Śmiertelność szpitalna – liczba zgonów (%)	5 (20,8%)	3 (6,5%)
Śmiertelność 90-dniowa – liczba zgonów (%)	6 (25%)	5 (10,9%)
SICH – liczba chorych (%)	3 (12,5%)	4 (8,7%)
Skala mRS 0–2 90-dniowy – liczba chorych (%)	13 (54,2%)	25 (54,3%)

zakresach postępowania pozwala, zgodnie z obserwacjami innych autorów, najszybciej zwiększyć dostępność chorych z UN do leczenia trombolitycznego [16,17,18].

Podobny wzrost liczby chorych z UN poddanych leczeniu trombolitycznemu obserwuje się w badanych populacjach wielu krajów, m.in. Stanów Zjednoczonych (od 1,1–1,4% w 2005 r. do 3,4–3,7% w 2009) i Niemiec (od 2,5% w 2003 r. do 8,4% w 2009) [19,20].

Czas od chwili wystąpienia objawów do podania alteplazy był w badanej grupie chorych porównywalny z wartościami uzyskanymi w badaniach wieloośrodkowych oraz publikowanych dla populacji miast przemysłowych Wielkiej Brytanii (przedział 138–140 min), zaś nieco lepszy niż uzyskany w leczeniu chorych w Warszawie (155 min) [10,11,12,21]. Przyczyną tej różnicy są najpewniej uwarunkowania logistyczne – miasto Zabrze obejmuje znacznie zurbanizowany obszar ok. 80 km<sup>2</sup>, zamieszkały przez dość dużą populację ~190 tys. mieszkańców, a czas dojazdu do jedyne oddziału udarowego prowadzącego leczenie trombolityczne nie przekracza 20 min.

Jak wykazała metaanaliza badań wieloośrodkowych (*randomized controlled trials* – RCTs), skuteczność leczenia trombolitycznego znacznie zmniejsza się w kolejnych godzinach od wystąpienia objawów [10]. W analizowanej grupie chorych z możliwości otrzymania leczenia, powstałej dzięki zwiększeniu okna terapeutycznego do 4,5 godziny, w latach 2010–2011 skorzystało 5 spośród 34 leczonych w tym okresie. Jednak średni czas *onset-to-needle* był w grupie pacjentów leczonych w tym okresie jedynie o 8 min dłuższy niż u chorych leczonych w okresie obowiązywania 3-godzinnego limitu czasu, najpewniej dzięki usprawnieniu procedur wewnątrzszpitalnych, zaś częstość SICH oraz zgonów była niższa niż w grupie pacjentów leczonych w latach 2004–2008. Dobry efekt leczenia, definiowany jako ocena 0–2 w skali mRS po 90 dniach od wystąpienia zachorowania, uzyskano u 54,3% leczonych chorych. Był on zbliżony do skuteczności leczenia przedstawionej w metaanalizie RCTs (49%) i w badaniu SITS-MOST (54%), zaś nieco gorszy niż w grupie chorych warszawskich (61%). Jednak wyjściowy stan neurologiczny pacjentów w Zabrzu, oceniany w skali NIHSS, był znacznie gorszy niż chorych z obszaru Warszawy (12,8 vs 8 pkt), natomiast prawie identyczny jak w badaniu SITS-MOST (12 pkt), co uzasadnia rozbieżności wyników

między różnymi grupami polskich chorych [10,11,12].

Śmiertelność wśród pacjentów poddanych trombolizie w Zabrzu wynosiła 15,4%, co stanowi wartość porównywalną ze wskaźnikami śmiertelności w badaniach wieloośrodkowych (17,3%) i w grupie chorych warszawskich (14%) oraz niższą od wyników badania populacji z terenu Wielkiej Brytanii (21%) [10,18]. W badaniu SITS-MOST śmiertelność była niższa i wynosiła 11,3%. Jednak w grupie chorych zabrzańskich leczonych w ostatnich latach odsetek ten był jeszcze niższy (10,9%), mimo wzrostu liczby chorych leczonych trombolitycznie.

Jak dowodzą doświadczenia brytyjskie, relatywnie duże wskaźniki śmiertelności mogą być następstwem kształtującego się z czasem doświadczenia w leczeniu chorych w warunkach klinicznych poza prowadzonymi badaniami randomizowanymi. Większej częstości zgonów można zapobiegać, kwalifikując w początkowym okresie chorych w łagodniejszym stanie neurologicznym. Jak wskazują dane publikowane dla mieszkańców Warszawy, stan większości chorych w skali NIHSS zawierał się w przedziale 0–7 (44%), podczas gdy w naszej grupie dominowali pacjenci z umiarkowanie ciężkim stanem neurologicznym (8–14 pkt, 52,9%) [11,21].

Do podobnych wniosków skłania analiza częstości SICH, wynosząca wśród naszych chorych 10,0%, co jest wartością porównywalną z wynikami publikowanymi w ramach RCTs oraz SITS-MOST (odpowiednio 8,6% i 7,3%), jednak znacznie wyższą niż w populacji chorych z terenu Warszawy. Również tutaj odsetek niekorzystnych zdarzeń malał w czasie, wynosząc 6,5% w latach 2009–2011. Utrzymująca się różnica na niekorzyść chorych leczonych w Zabrzu wydaje się uzasadniona ich cięższym stanem neurologicznym oraz większym odsetkiem chorych z cukrzycą (22,9 vs 12%), co należy do głównych czynników zwiększających ryzyko krwawienia [22,23]. W populacji naszych chorych wyjściowy stan neurologiczny w skali NIHSS był istotnie gorszy zarówno w grupie SICH, jak i w grupie pacjentów, u których udar zakończył się zgonem.

Mimo rozszerzenia okna terapeutycznego do 4,5 godziny, nadal jedynie niewielu chorych z UN jest poddawanych leczeniu trombolitycznemu. Zainteresowanie budzą więc doniesienia wskazujące na bezpieczeństwo stosowania alteplazy poza obecnymi wskazaniem [24,25].

Z uwagi na zmianę wskazań rejestracyjnych rt-Pa w Polsce, dopuszczających takie postępowanie u chorych powyżej 80. roku życia oraz z przebyłym udarem i współistniejącą cukrzycą, w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej, analizie poddawano również grupę polskich chorych z rejestru SITS-MOST, u których leczenie trombolityczne zastosowano poza aktualnymi kryteriami. Choć postępowanie takie okazało się mniej skuteczne niż u pacjentów, u których leczenie było prowadzone zgodnie z zaleceniami, to nie wykazano zwiększenia ryzyka wystąpienia SICH lub wzrostu śmiertelności w tej grupie chorych [25].

W leczonej w Zabrze populacji alteplazę z pominięciem jednego ze wskazań zastosowano u 5 (7,1%) chorych: w jednym przypadku przekroczono kryterium wieku (chory w wieku 81 lat), w kolejnych, pominiętym przeciwwskazaniem był przebyty udar ze współistniejącą cukrzycą. Większość odstępstw od aktualnych kryteriów miała miejsce w latach 2009–2011 i dotyczyła 4 pacjentów. Efekt leczenia był u nich pozytywny, stan neurologiczny w skali NIHSS po 24 godzinach od podania leku uległ poprawie, nie obserwowano krwawienia śródmózgowego, jeden chory zmarł w następstwie zatorowości płucnej w trakcie hospitalizacji.

Wydaje się, iż w miarę nabywania doświadczenia w prowadzeniu leczenia trombolitycznego odsetek chorych, u których alteplaza podawana jest poza dopuszczalnymi kryteriami, wzra-

sta, zwłaszcza w ośrodkach uniwersyteckich [26]. Według danych z rejestru SITS-MOST, sytuacja ta dotyczyła aż 23,7% chorych zarejestrowanych z terenu Polski, przy czym jedynie 4,5% odstępstw dotyczyło dopuszczalnego już obecnie przekroczenia 3-godzinnego okna terapeutycznego.

Ostateczną odpowiedź na pytanie o skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania, zwłaszcza w grupie chorych powyżej 80. roku życia oraz z wyjściowym stanem neurologicznym powyżej 25 pkt w skali NIHSS, przyniosą wyniki badania IST-3 [27].

#### WNIOSKI

1. W grupie 70 chorych leczonych trombolitycznie skuteczność leczenia i jego bezpieczeństwo były porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniach wieloośrodkowych oraz publikowanymi wcześniej, dotyczącymi chorych w Polsce.
2. Stwierdzana w ostatnich latach większa skuteczność leczenia, przy mniejszej częstości obserwowanych powikłań, mimo większej liczby kwalifikowanych chorych, wskazuje na konieczność dalszych działań mających na celu zwiększenie rekrutacji chorych w ostrej fazie udaru, spełniających kryteria włączenia leczenia trombolitycznego.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Niewada M., Skowrońska M., Ryglewicz D. et al. Polish National Stroke Prevention and Treatment Collaborative Group. Acute ischemic stroke care and outcome in center participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006; 37: 1837–1843.
2. Sarzyńska-Długosz I., Skowrońska M., Członkowska A. Development of the stroke unit network in Poland – current status and future requirements. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41: 107–112.
3. Ryglewicz D. Epidemiology of stroke: a prospective community-based study of stroke in Warsaw, 1991–1992. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1994; 28, suppl 1: 35–49.
4. Słowik A., Turaj W., Zwolińska G. et al. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41: 291–295.
5. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21<sup>st</sup> Century. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Stroke* 2009; 40: 1557–1563.
6. Smith W.S., Sung G., Starkman S. et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 1432–1438.
7. Machi P., Costalat V., Lobotesis K. et al. Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients. *J. Neurointerv. Surg.* 2012; 1: 62–66.
8. Furlan A.J., Higashida R.T., Wechsler L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II STUDY: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003–2011.
9. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Rt-pa Stroke Study Group (NINDS). *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1581–1587.
10. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-Pa trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.
11. Litwin T., Kobayashi A., Skowrońska M., Członkowska A. Thrombolysis in acute ischaemic stroke within 3 hours of symptom onset: a report of the first 100 cases. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008; 42: 1–5.
12. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–282.
13. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III). *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1317–1329.
14. Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008; 42 (suppl 3).

15. Larrue V, von Kummer R.R, Muller 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: 438–441.
16. McCarron M.O, Armstrong M., McCarron P. Potential for quality improvement of acute stroke management in a district general hospital. *Emerg. Med. J.* 2008; 25: 270–273.
17. Kobayashi A., Sarzyńska-Długosz I., Niewada M. et al. Estimation of patient eligibility for thrombolysis in acute ischaemic stroke based on a hospital stroke registry in Warsaw. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006; 40: 369–375.
18. Kaźmierski R., Tukiendorf A., Piątek A. et al. Wysoki odsetek pacjentów z udarem mózgu leczonych trombolizą dożylną nie wiąże się z gorszym wynikiem terapii. XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Poznań, 7–10 IX 2011. Program. Wersja na CD-ROM.
19. Adeoye O., Hornung R., Khatri P., Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke* 2011; 42: 1952–1955.
20. Singer O.C, Hamann G.F., Misselwitz B. et al. Time Trends in Systemic Thrombolysis in a Large Hospital-Based Stroke Registry. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 33: 316–321.
21. Walters M.R., Muir K.W., Harbison J. et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke: preliminary experience with recombinant tissue plasminogen activator in the UK. *Cerebrovasc. Dis.* 2005; 20: 438–442.
22. Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28: 2109–2118.
23. Tanne D, Kasner S.E., Demchuk A.M. et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679–1685.
24. Engelter S.T, Bonati L.H., Lyrrer P.A. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 2006; 35: 572–580.
25. Mishra N.K., Davis S., Kaste M. et al. Comparison of outcomes following thrombolytic therapy amongst patients with prior stroke and diabetes in the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Diabetes Care* 2010; 33: 2531–2537.
26. Karliński M., Kobayashi A., Litwin T. et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients not fully adhering to the European licence in Poland. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012; 46: 3–14.
27. Whitley W., Lindley R., Wardlaw J. et al. Third International Stroke Trial. *Int. J. Stroke.* 2006; 1: 172–176.