

Dożylna tromboliza w udarze niedokrwiennym mózgu

Marcin Żach, Hubert Kwieciński

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie

STRESZCZENIE

Leczenie trombolityczne przy użyciu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) w ostrym udarze niedokrwiennym stosuje się od kilku lat. W randomizowanych, międzynarodowych badaniach klinicznych wykazano, że metoda ta jest skuteczna i bezpieczna, pod warunkiem przestrzegania procedur podawania leku, uwzględniania przeciwwskazań oraz zachowania reżimu 3-godzinnej okna czasowego. Być może prowadzone obecnie badania nad nowymi lekami trombolitycznymi (desmoteplazą) oraz metodami oceny niedokrwionego, ale nieobjętego martwicą obszaru mózgu (penumbry), pozwolą na poszerzenie przedziału czasowego i stosowanie tej metody u większej liczby chorych.

Słowa kluczowe: ostry udar niedokrwienny, penumbra, tromboliza, rt-PA

Wstęp

Obecnie tromboliza wydaje się najskuteczniejszą metodą leczenia ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Pozwala na uzyskanie znaczącej poprawy sprawności chorych i ich codziennego funkcjonowania oraz umożliwia bardziej samodzielne i aktywne życie po przebytych udarze. Dodatkową zaletą leczenia trombolitycznego jest prostota jego stosowania, bez konieczności używania specjalnej aparatury.

Leczenie trombolityczne udaru niedokrwiennego mózgu polega na dożylnym podaniu rekombi-

nowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*). Dowiedziono skuteczności tej metody zarówno w terapii udarów spowodowanych zakrzepicą dużych naczyń mózgowych, udarów lakunarnych, jak i udarów wywołanych zatorami tętnic.

Podstawowe informacje o leczeniu trombolitycznym

Najczęstszą przyczyną ogniskowej hipoperfuzji mózgu, będącej przyczyną udaru niedokrwiennego, jest powstanie zakrzepu na podłożu tętnicznych zmian miażdżycowych lub zator tętniczy spowodowany przez materiał zakrzepowy, pochodzący z jam serca lub naczyń doprowadzających krew do mózgu. W obu przypadkach dostatecznie wczesny rozkład skrzepliny mógłby doprowadzić do udrożnienia naczynia i zapobiec rozwojowi trwałego deficytu neurologicznego.

Tworzenie skrzepliny jest wynikiem złożonych procesów, obejmujących adhezję płytek do uszkodzonego śródbłonka, ich agregację i aktywację oraz kaskadę reakcji enzymatycznych, prowadzących do aktywacji trombiny — enzymu przekształcającego fibrynogen w łańcuchy fibryny. Równoległe z procesem tworzenia fibryny zachodzi jej rozkład, co sprawia, że skrzeplina podlega ciągłej przebudowie. Najważniejszym enzymem rozkładającym fibrynę jest plazmina — produkt przekształcenia krążącego prekursora — plazminogenu. Za przekształcanie plazminogenu w aktywną plazminę są odpowiedzialne endogenne aktywatory plazminogenu — tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA, *tissue*

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Hubert Kwieciński
Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (0 22) 599 27 71, faks: (0 22) 599 18 57
e-mail: hubert@amwaw.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 1, 15-18
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

plasminogen activator) i prourokinaza (scu-PA, *single-chain urokinase-type plasminogen activator*).

Już od lat 60. zeszłego stulecia prowadzono eksperymentalne badania na modelach zwierzęcych, dotyczące zastosowania substancji rozkładających fibrynę w udarze mózgu [1]. Ich wyniki pozwoliły na ustalenie, że leki trombolityczne mogą doprowadzić do udroźnienia naczynia zamkniętego przez skrzeplinę oraz że takie udroźnienie zmniejsza nasilenie deficytu neurologicznego spowodowanego udarem.

W badaniach nad leczeniem trombolitycznym wykorzystywano wiele endogennych i egzogennych substancji mających zdolność aktywowania plazminogenu (streptokinaza, urokinaza). Jednak dopiero opracowanie techniki uzyskiwania ludzkiego rekombinowanego aktywatora plazminogenu metodami inżynierii genetycznej pozwoliło zastosować ten preparat w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu. Już pierwsze próby zastosowania rt-PA u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennego mózgu, wykazały, że udroźnienie zamkniętego naczynia mózgowego za pomocą tego leku jest możliwe. W pilotażowym badaniu *National Institute of Neurological Diseases and Stroke* (NINDS), w którym różne dawki rt-PA (0,35–1,08 mg/kg mc.) podawano 74 chorym w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu, zaobserwowano, że prawdopodobieństwo rekanalizacji naczynia nie zależało istotnie od podanej dawki leku, natomiast prawdopodobieństwo krwawienia wewnątrzczaszkowego związanego z terapią istotnie wzrasta powyżej dawki 0,95 mg/kg mc. W badaniu tym stwierdzono również znaczącą poprawę stanu neurologicznego u 30% leczonych chorych.

Randomizowane badania kliniczne

W 1995 roku ukazały się wyniki europejskich badań *European Cooperative Acute Stroke Study I i II* (ECASS) i amerykańskich badań NINDS, *t-PA Stroke Trial* oraz *Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS).

W badaniu ECASS [1] wzięło udział 620 chorych, którym podawano 1,1 mg/kg mc. rt-PA lub placebo w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów udaru. Do badania nie włączano chorych z wczesnymi zmianami niedokrwinnymi uwidocznionymi w tomografii komputerowej (CK, *computed tomography*) obejmującymi ponad 33% zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu i obrzękiem półkuli. Głównym ocenianym punktem końcowym była sprawność, oceniana według skali Barthela

i zmodyfikowanej skali Rankina (mRS), po 90 dniach od wystąpienia udaru. Oceniano również śmiertelność po 30 dniach. Założono, że wartość skali Barthela u chorych leczonych rt-PA będzie o co najmniej 15 punktów niższa niż u chorych otrzymujących placebo, a wartość mRS będzie niższa o co najmniej 1 punkt. W analizie *intent-to-treat* nie potwierdzono tych założeń. W analizie populacji docelowej (z wykluczeniem chorych zakwalifikowanych z naruszeniem protokołu; 109 osób — 17,4%) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę sprawności funkcjonalnej na korzyść grupy leczonej rt-PA. Nie zaobserwowano różnic śmiertelności między grupami, jednak w grupie otrzymującej rt-PA znamienne częściej obserwowano krwawienia wewnątrzczaszkowe. W analizach *post hoc*, w których badano różnice między wartościami odnoszącymi się do głównych punktów końcowych jedynie w grupie chorych, którzy otrzymali rt-PA lub placebo w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów udaru, zaobserwowano różnice między grupami na korzyść grupy stosującej rt-PA, ale nie osiągnęły one istotności statystycznej [2].

W badaniu ECASS II stosowano mniejszą dawkę rt-PA, wynoszącą jedynie 0,9 mg/kg mc. [3]. Lek podawano do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru. W badaniu wzięło udział 800 chorych (409 w grupie leczonej rt-PA i 391 w grupie otrzymującej placebo). Kryteria włączenia i wyłączenia były podobne jak w badaniu ECASS I, z tym że wyłączono również chorych z obrzękiem mózgu, stwierdzonym na podstawie badania CT i obejmującym ponad 33% obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu. Głównym punktem końcowym była sprawność funkcjonalna oceniana według mRS po 90 dniach. W badaniu ECASS II wykazano nieznamienną różnicę proporcji chorych otrzymujących rt-PA, którzy uzyskali pomyślny wynik czynnościowy (mRS 0 lub 1) po 90 dniach (40,3%) i grupą przyjmującą placebo (36,6%), przy $p > 0,05$. Analiza *post hoc*; badano odsetek chorych niewymagających opieki (mRS ≤ 2), wykazując po 90 dniach istotną statystycznie różnicę na korzyść rt-PA (54,3%) wobec grupy przyjmującej placebo (46,0%), przy $p = 0,024$. Częstość objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych była wyższa w grupie otrzymującej rt-PA (8,8%) niż w grupie otrzymującej placebo (3,4%).

W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie NINDS, którego wyniki opublikowano w 1995 roku [4]. W tym badaniu chorym podawano rt-PA w dawce 0,9 mg/kg mc. lub placebo w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów udaru.

Kryteria włączenia do badania obejmowały również deficyt neurologiczny oceniany w skali NIHSS, brak cech krwawienia w CT i ciśnienie tętnicze poniżej 185/95 mm Hg [4, 5].

Badanie NINDS składało się z dwóch części, w ramach których leczenie prowadzono identycznie, różne były jedynie oceniane punkty końcowe: w części pierwszej, w której udział wzięło 291 chorych (144 w grupie leczonej rt-PA i 147 w grupie stosującej placebo), głównym punktem końcowym było całkowite wycofanie się objawów udaru lub zmniejszenie się ich nasilenia o co najmniej 4 punkty w skali NIHSS w ciągu 24 godzin. W drugiej części badania, w której uczestniczyło 333 chorych (168 w grupie leczonej rt-PA i 166 w grupie przyjmującej placebo), głównym punktem końcowym był stan funkcjonalny i neurologiczny chorego, oceniany według mRS, skali Barthela, *Glasgow Outcome Scale* i skali NIHSS po 3 miesiącach.

Wyniki pierwszej części badania wykazały statystycznie nieznamienne różnicę w częstości poprawy stanu chorego o co najmniej 4 punkty w skali NIHSS na korzyść grupy leczonej rt-PA (47% w grupie otrzymującej rt-PA, wobec 39% w grupie stosującej placebo; $p = 0,21$). W części drugiej zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy leczonej rt-PA we wszystkich zastosowanych skalach — mRS poniżej 2 u 39% chorych z grupy stosującej rt-PA, wobec 26% w grupie przyjmującej placebo. Dodatkowa analiza po 6 miesiącach dowiodła, że leczenie rt-PA zwiększało szanse uzyskania pomyślnego wyniku — iloraz szans — 1,7 (95-procentowy przedział ufności 1,3–2,3).

Częstość objawowych krwawień wewnątrzmoźgowych była większa w grupie leczonej rt-PA (6,4%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,6%). Ogólna śmiertelność była porównywalna w obu grupach (odpowiednio 17% i 21%).

Celem badania ATLANTIS, przedwcześnie przerwano w 1998 roku, była ocena przydatności leczenia trombolitycznego zastosowanego 3–5 (6 w czę-

ści A) godzin po wystąpieniu objawów udaru mózgu [6]. W badaniu wzięło udział 613 chorych (547 otrzymało rt-PA lub placebo między 3. i 5. godziną od wystąpienia objawów udaru). Głównym punktem końcowym była wartość skali NIHSS ≤ 1 po 90 dniach od wystąpienia udaru. Badanie przerwano ze względu na większy odsetek śmiertelnych (3,0% wobec 0,3%) i objawowych (7,0% wobec 1,1%) krwawień wewnątrzmoźgowych. Ogólna śmiertelność była nieznamienne wyższa w grupie otrzymującej rt-PA.

W celu określenia czynników determinujących skuteczność i bezpieczeństwo leczenia trombolitycznego przeprowadzono metaanalizę danych pochodzących z badań ECASS I i II, NINDS i ATLANTIS [7]. Ogółem w badaniach tych uczestniczyło 2775 chorych, którzy otrzymali rt-PA w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów udaru mózgu. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że głównym czynnikiem warunkującym skuteczność leczenia trombolitycznego jest czas od wystąpienia objawów udaru do podania leku. Największe szanse na odniesienie korzyści z terapii mają chorzy oprzyjmujący rt-PA w ciągu 90 minut od wystąpienia objawów (tab. 1).

Iloraz ryzyka zgonu wyniósł 1 dla chorych, którzy otrzymali rt-PA w ciągu 270 minut od wystąpienia objawów, natomiast w przedziale czasowym 271–360 minut — 1,4 (1,02–2,07). Oznacza to, że podanie rt-PA później niż 4,5 godziny od początku objawów udaru może być nieskuteczne.

Badano również czynniki determinujące wystąpienie krwawienia wewnątrzmoźgowego po zastosowaniu trombolizy. Ogółem, w badanej populacji krwawienie wewnątrzmoźgowe zaobserwowano u 5,9% chorych leczonych rt-PA i u 1,1% chorych, którzy otrzymali placebo ($p = 0,0001$). Okazało się, że ani czas podania rt-PA, ani nasilenie objawów udaru nie są czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu krwawienia wewnątrzmoźgowego. Takiemu powikłaniu sprzyja terapia rt-PA ($p = 0,0001$) i wiek chorego (0,0002).

Tabela 1. Metaanaliza wyników z 4 badań, w których oceniano rt-PA w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego [7]

Czas od wystąpienia objawów do podania rt-PA (min)	Iloraz szans pomyślnego wyniku leczenia (mRS 0–1)	95-procentowy przedział ufności
0–90	2,8	1,8–4,5
91–180	1,6	1,1–2,2
181–270	1,4	1,1–1,9
271–360	1,2	0,9–1,5

Leczenie trombolityczne niedokrwiennego udaru mózgu w Polsce

Wyniki badania NINDS i analiz *post hoc* badania ECASS przyczyniły się do rejestracji rt-PA w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu w Stanach Zjednoczonych (w 1996 roku) i w Europie (w 2002). W październiku 2003 roku rozpoczęto stosowanie trombolizy w niedokrwiennym udarze mózgu także w Polsce. Do chwili obecnej leczeniu temu poddano 146 chorych w 13 ośrodkach; 131 chorych otrzymało rt-PA w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów udaru. Szczegółowe informacje na temat stosowania trombolizy w Polsce można znaleźć na stronie <http://tun.amwaw.edu.pl>.

Eksperymentalne metody leczenia trombolitycznego

Tromboliza — choć stanowi postęp w leczeniu udaru mózgu — posiada istotne ograniczenie: należy ją zastosować w bardzo wąskim, 3-godzinnym przedziale czasowym. Podejmuje się próby poszerzenia tego okna.

Nadzieje wiąże się z oceną obszaru tak zwanej penumbry za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), z opcją oceny dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) i perfuzji (PWI, *perfusion-weighted imaging*). Penumbra to niedokrwione, ale jeszcze nieobjęte martwicą obszary mózgu. Badanie rezonansem magnetycznym pozwala odróżnić obszary uszkodzone nieodwracalnie (widoczne przy użyciu DWI) od odwracalnie niedokrwionych (widocznych przy użyciu PWI). Celem prowadzonego obecnie badania *Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial* (EPI-THET) jest ustalenie, czy istnieje związek między obszarem penumbry weryfikowanym w badaniach PWI/DWI a odpowiedzią na leczenie rt-PA, zastosowanym po upływie 3 godzin od wystąpienia objawów udaru (do 6 h) [8]. Planuje się, że w badaniu weźmie udział 100 chorych, którzy będą otrzymywać rt-PA w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów udaru lub zostaną poddani randomizacji i otrzymają rt-PA vs. placebo w ciągu 3–6 godzin od wystąpienia objawów udaru. U wszystkich chorych będzie wykonane badanie rezonansem magnetycznym metodą DWI i PWI, przed i po podaniu rt-PA.

Oczekuje się, że nowe leki trombolityczne również mogą poszerzyć przedział terapeutyczny. W badaniu *Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke*

(DIAS) [9] oceniano desmoteplazę — enzym występujący w ślinie nietoperza *Desmodus rotundus*, wykazujący większe powinowactwo do fibryny niż t-PA. Do tego randomizowanego badania, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, zakwalifikowano 102 chorych, u których od wystąpienia objawów udaru upłynęło 3–9 godzin i u których badanie MRI wykazało obecność zmiany niedokrwiennej, widocznej w opcji PWI, o średnicy nie większej niż 2 cm, bez zmian w opcji DWI lub z obszarem penumbry większym niż 20% ogniska. Punktami końcowymi były odsetek rekanalizacji zamkniętego naczynia, oceniany w angiografii MRI, oraz stan neurologiczny po 90 dniach. Pierwszą część badania, w której stosowano sztywne dawki desmoteplazy, przerwano ze względu na wysoką częstość krwawień wewnątrzmoźgowych (23,5–30,8%), przy braku takich powikłań w grupie otrzymującej placebo. W drugiej części badania podawano dawki leku dostosowane do masy ciała chorego. U osób otrzymujących desmoteplazę zaobserwowano większy stopień rekanalizacji zamkniętego naczynia w porównaniu z grupą kontrolną (różnica znamionowa statystycznie dla dawek 62,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. i 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., przy $p = 0,0349$ i $p = 0,0012$). Również stan neurologiczny pacjentów po 90 dniach był lepszy w grupie przyjmującej desmoteplazę (różnica znamionowa statystycznie dla dawki 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., $p = 0,009$).

PIŚMIENNICTWO

1. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
2. Steiner T., Bluhmki E., Kaste M. i wsp. The ECASS 3-hour cohort. *Cerebrovasc. Dis.* 1998; 8: 198–203.
3. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245–1251.
4. Tissue plasminogen for acute ischemic stroke: NINDS rt-PA Stroke Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1581–1587.
5. Gąsecki A.P., Kwieciński H. Leczenie trombolityczne ostrych udarów niedokrwiennych mózgu. *Terapia* 1998; 1: 11–14.
6. Clark W.M., Albers G.W. for the Atlantis Stroke Study Investigators: The ATLANTIS rt-PA (alteplase) acute stroke trial: Final results. *Stroke* 1999; 30: 234.
7. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.
8. Davis S.M., Donnan G.A., Butcher K.S. i wsp. Selection of thrombolytic therapy beyond 3h using magnetic resonance imaging. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 47–52.
9. Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y. i wsp. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66–73.