

Intraveninė trombolizė ūminiam išeminiam insultui gydyti per 3–4,5 val. nuo ligos pradžios: efektyvumo ir saugumo rezultatai Lietuvoje

A. Vilionskis*

D. Jatužis**

R. Mušinskaitė***

I. Labanauskaitė***

**Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė, Neurologijos skyrius*

***Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras*

****Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

Santrauka. *Įvadas.* Naujausi klinikiniai tyrimai parodė, kad intraveninė trombolizė (IVT) yra efektyvus ir saugus išeminio insulto gydymo metodas, taikant jį per 3–4,5 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios. Remdamosi šiais tyrimais, Europos insulto organizacija ir Amerikos širdies asociacija savo rekomendacijose IVT terapinį langą praplėtė iki 4,5 val. Pagal Lietuvoje galiojančias ūminio insulto gydymo rekomendacijas, IVT taikytina iki 3 val. nuo insulto pradžios. Darbo tikslas buvo įvertinti IVT, atliktos per 3–4,5 val. nuo ūminio išeminio insulto simptomų atsiradimo, efektyvumą ir saugumą.

Darbo metodika. Į retrospektyvinį tyrimą įtraukti Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės (VGPUL) ir Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VULSK) pacientai, kuriems buvo diagnozuotas ūminis išeminis insultas ir atlikta IVT. Pagal laiką nuo ligos pradžios iki trombolizės pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: 181–270 min. (I grupė) ir 0–180 min. (II grupė). Pirminiu efektyvumo vertinimo kriterijumi laikyta gera funkcinė būklė praėjus 3 mėnesiams po insulto (0–1 balas pagal modifikuotą Rankino skalę). Antriniu vertinimo kriterijumi laikytas reikšmingas ankstyvas neurologinės būklės pagerėjimas (neurologinio deficito sumažėjimas pagal NIHSS ne mažiau kaip 4 balais praėjus 7 dienoms nuo insulto pradžios). IVT saugumui įvertinti buvo registruojamas mirštamumas po 7 d. ir 3 mėn., gyvybei pavojingų kraujavimų ir simptominių intrakranijinių kraujosruvų dažnis. Rezultatai palyginti tarp abiejų grupių ir sugretinti su tarptautinio IVT registro (SITS-ISTR) duomenimis.

Rezultatai. Į tyrimą įtraukti 111 išeminį insultą patyrusių pacientų, kuriems buvo atlikta IVT. Per 0–180 min. IVT buvo atlikta 89 pacientams, o per 181–270 min. – 22. Į galutinę efektyvumo analizę pateko 88 pacientai, kurių būklė įvertinta praėjus 3 mėn. po trombolizės. Siekiant kuo tiksliau įvertinti IVT saugumą, atlikta papildoma mirčių ir komplikacijų po 7 d. analizė, į kurią buvo įtraukti visų 111 ligonių duomenys. Reikšmingas ankstyvas neurologinės būklės pagerėjimas patvirtintas 9 ligoniams (56,3%) I grupėje ir 40 ligonių (55,6%) II grupėje. Gera funkcinė išeitis po 3 mėn. buvo nustatyta 6 ligoniams I grupėje ir 23 – II grupėje (37,5% ir 31,9%, $p = 0,78$). Simptominių intrakranijinių kraujosruvų, gyvybei pavojingų kraujavimų dažnis ir mirštamumas tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė.

Išvados. Intraveninė trombolizė gali būti saugiai ir veiksmingai taikoma klinikinėje praktikoje gydant ūminiu išeminiu insultu sergančius ligonius ne tik per pirmąsias 3 valandas, bet ir praėjus 3–4,5 val. nuo ligos pradžios. Ilgesnis trombolizės terapinis langas suteikia daugiau gydymo galimybių tiems ligoniams, kuriems intraveninė trombolizė negali būti atlikta per 3 val. nuo insulto pradžios.

Raktažodžiai: intraveninė trombolizė, insultas, gydymas, efektyvumas, saugumas.

Neurologijos seminarai 2010; 14(43): 30–34

Adresas:

A. Vilionskis
Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė,
Neurologijos skyrius;
Šiltanamių g. 29, LT-04130 Vilnius
Tel. 8 5 265 81 71, faksas 8 5 265 81 71
El. paštas: aleksandras.vilionskis@gmail.com

ĮVADAS

Intraveninės trombolizės (IVT) išeminiam insultui gydyti, atliekamos per 3 val. nuo simptomų atsiradimo, efektyvumas 1995 m. buvo įrodytas NINDS klinikiniam tyrimo [1]. Nuo to laiko IVT rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo metodas išeminiam insultui gydyti JAV [2], o nuo

2002 m. – ir Europos šalyse [3]. Kituose klinikiniuose tyrimuose (ECASS II, ATLANTIS), prailginus terapinį langą iki 5–6 val., IVT nauda nebuvo įrodyta dėl padidėjusio intrasmegeinių kraujosruvų dažnio [4, 5]. 2004 m. buvo pateikta šešių pagrindinių trombolizės klinikinių tyrimų metaanalizė, kurios rezultatai parodė, kad IVT išlieka efektyvi gydant ligonius, susirgusius ūminiu išeminiu insultu, iki 4,5 val. nuo ligos pradžios [6].

2008 m. buvo pateikti daugiacentrinio dvigubai aklo randomizuoto placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatai, įrodantys, kad IVT yra efektyvus ir saugus ligonių, sergančių ūminiu išeminiu insultu, gydymo metodas, taikant trombolizę praėjus 3–4,5 val. nuo ligos pradžios [7]. SITS-ISTR registro duomenys taip pat patvirtino, kad IVT per pirmąsias 3–4,5 val. po insulto simptomų atsiradimo vis dar išlieka efektyvi ir saugi kasdienėje klinikinėje praktikoje [8]. Remiantis šių tyrimų duomenimis, Europos insulto organizacijos parengtose rekomendacijose intraveninės trombolizės terapinis langas pratęstas iki 4,5 val. nuo ligos pradžios, nurodant, kad tai kol kas prieštarauja vaisto gamintojo rekomendacijoms* [9]. Amerikos Širdies Asociacija ir Insulto Asociacija 2009 m. taip pat pateikė rekomendacijas, pagal kurias IVT terapinis langas gali būti ilginamas iki 4,5 val. nuo ligos pradžios [10].

Pagal šiuo metu Lietuvoje galiojančias ūminio insulto gydymo rekomendacijas, IVT, kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas, tinkamiems ligoniams taikytina tais atvejais, kai insulto simptomų atsiradimo laikas yra tiksliai žinomas, o laiko trukmė nuo simptomų atsiradimo iki trombolizės pradžios neviršija 3 val. [11]. Šiose rekomendacijose taip pat nurodoma, kad, jei yra neesminių nuokrypių nuo protokolo reikalavimų (tarp jų – jei nedaug viršytas terapinis langas), trombolizės atlikimo klausimas sprendžiamas individualiai, pagal ligoninėje nustatytas vidaus taisykles. Lietuvoje atliktų IVT analizė, remiantis SITS-ISTR registro duomenimis, rodo, kad trombolizė atliekama tik nedidelei daliai pacientų, susirgusių insultu. Vilniaus regione jau antrus metus iš eilės vyksta mokomasis darbas su Greitosios medicinos pagalbos (GMP) tarnybos personalu, siekiant pagerinti žinias apie insultą bei užtikrinti kuo skubesnį ligonių – galimų kandidatų IVT – pristatymą į specializuotus centrus, tačiau trombolizė gydyti ligonių skaičius iš esmės nesikeičia. Viena iš gerai žinomų nepakankamo trombolizės taikymo klinikinėje praktikoje priežasčių yra labai trumpas IVT terapinis langas, taigi manytume, kad jo prailginimas iki 4,5 val. leistų padidinti trombolizuojamų ligonių skaičių. Iki šiol Lietuvoje nebuvo analizuojami per 3–4,5 val. nuo ligos pradžios atliktos IVT rezultatai. Todėl mūsų darbo tikslas buvo įvertinti IVT, atliktos per 3–4,5 val. nuo ūminio išeminio insulto simptomų atsiradimo, efektyvumą ir saugumą.

*Pagal tebegaliojančias patvirtintas indikacijas, vaistu Actilyse (*alteplasm*) ūminį išeminį smegenų insultą būtina pradėti gydyti per pirmas 3 valandas nuo simptomų pasireiškimo pradžios.

MEDŽIAGA, METODAI

Į šį retrospektyvinių tyrimą buvo įtraukti Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės (VGPUL) ir Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VULSK) pacientai, kuriems buvo diagnozuotas ūminis išeminis insultas ir atlikta IVT su rekombinantiniu audinių plazminogeno aktyvatoriumi alteplaze (angl. *recombinant tissue plasminogen activator*, rt-PA). Trombolizė buvo atliekama laikantis šiuo metu galiojančių indikacijų, kontraindikacijų ir standartinės metodikos, išskirtiniais atvejais prailginant terapinį langą iki 4,5 val. [11]. Visiems atvykusiems ligoniams buvo registruojamas amžius, lytis, insulto rizikos veiksniai, trombolizės laikas nuo ligos pradžios. Neurologinė būklė atvykus buvo vertinama naudojant Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalę (angl. *National Institute of Health Stroke Scale*, NIHSS), funkcinė būklė – modifikuotą Rankino skalę (angl. *modified Rankin Scale*, mRS). Pakartotinai ligonio neurologinė būklė buvo vertinama praėjus 2 val. po atliktos IVT ir septintą ligos parą arba išrašant iš stacionaro. Po 3 mėn. ligonio funkcinė būklė buvo vertinta pagal mRS. Galvos smegenų KT buvo atliekama visiems ligoniams atvykus (prieš trombolizę) ir praėjus 24 ± 6 val. po trombolizės. Blogėjant ligonio būklei, galvos smegenų KT buvo nedelsiant kartojama.

Pirminiu trombolizės efektyvumo vertinimo kriterijumi laikyta ligonio gera funkcinė būklė praėjus 3 mėn. po insulto (vertinama 0–1 balu pagal mRS). Antriniu vertinimo kriterijumi laikytas reikšmingas ankstyvas neurologinės būklės pagerėjimas, kuris apibūdinamas neurologinio deficito sumažėjimu pagal NIHSS ne mažiau kaip 4 balais, praėjus 7 dienoms nuo insulto pradžios. IVT saugumui įvertinti buvo registruojamas mirštamumas po 7 d. ir 3 mėn., gyvybei pavojingų kraujavimų ir intrakranijinių kraujosruvų dažnis. Intrakranijinės kraujosruvos buvo klasifikuojamos į simptomines ir asimptomas pagal priimtus SITS-MOST kriterijus [8]. Simptominei intrakranijinei kraujosruvai priskirta bet kur kaukolės viduje atsiradusi nauja kraujosruva, bloginanti neurologinę būklę 4 ir daugiau balų pagal NIHSS.

Pagal laiką nuo pirmųjų insulto simptomų atsiradimo iki trombolizės pradžios visi įtraukti ligoniai buvo suskirstyti į 2 grupes. Į I grupę pateko pacientai, kuriems nuo insulto pradžios iki trombolizės pradžios praėjo 181–270 min. Į II grupę įtraukti ligoniai, kuriems trombolizė pradėta per 0–180 min. nuo ligos pradžios. Rezultatai palyginti tarp abiejų grupių ir sugretinti su tarptautinio IVT registro (SITS-ISTR) duomenimis.

Statistinis duomenų apdorojimas

Duomenims apdoroti naudotas statistinių programų rinkinys SPSS 16.0 (*version for Windows*). Parametriniams rodikliams apibūdinti pateikiami vidurkiai su standartiniais nuokrypiais, neparametriniams – absoliučios reikšmės ir procentinė išraiška. Tarp grupių lygintas pacientų vidutinis amžius, rizikos veiksnių dažnis, neurologinis deficitas insulto pradžioje, reikšmingo ankstyvo neurologinio pakei-

1 lentelė. Ligonių, įtrauktų į tyrimą, pagrindinės charakteristikos

Charakteristikos	Laikas nuo simptomų atsiradimo iki trombolizės pradžios		P
	181–270 min.	0–180 min.	
Ligonių skaičius	16	72	
Amžius (metais)	60,3 ± 14,3	65,0 ± 10,8	0,14
Vyrai (%)	62,5	57,0	0,16
Cukrinis diabetas (%)	12,5	12,5	1,0
Prieširdžių virpėjimas (%)	18,9	27,8	0,58
Pirminė arterinė hipertenzija (%)	75,0	52,8	0,24
Lėtinis širdies nepakankamumas (%)	12,5	5,6	0,50
Rūkantis arba anksčiau rūkęs (%)	6,3	8,3	0,78
Pradinis neurologinis deficitas (NIHSS balais)	15,2 ± 3,9	15,4 ± 6,6	0,89
Ūminiai išeminiai pakitimai galvos smegenų KT (%)	14,3	14,1	0,98

Santrumpos: NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė, KT – kompiuterinė tomografija.

2 lentelė. Intraveninės trombolizės efektyvumas ir saugumas 181–270 min. ir 0–180 min. trombolizės grupėse

Išeitis	Tyrimo duomenys		SITS-ISTR duomenys [18]	
	0–180 min.	181–270 min.	0–180 min.	181–270 min.
Palanki išeitis po 3 mėn. (mRS 0–1) (%)	31,9	37,5	36	36
Savarankiškas kasdienėje veikloje po 3 mėn. (mRS 0–2) (%)	54,2	62,5	51	51
Simptominė intrakranijinė kraujosruva* (%)	1,4	0	1	2
Mirštamumas per 3 mėnesius (%)	18,1	0	14	15

Santrumpos: mRS – modifikuota Rankino skalė.

rėjimo ir ligonių su gera funkcinė išeitimi po trombolizės dažnis bei mirštamumas. Parametriniams dydžiams lyginti buvo naudotas Stjudento t-testas, neparametriniams dydžiams palyginti apskaičiuotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Skirtumai laikyti statistiškai patikimi, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į tyrimą buvo įtraukta 111 ligonių. Praėjus 181–270 min. nuo ligos pradžios, IVT buvo atlikta 22 ligoniams (19,8%). 89 ligoniams (80,2%) ji atlikta praėjus iki 180 min. nuo ligos pradžios. Po 7 d. neurologinė būklė buvo įvertinta visiems ligoniams. Po 3 mėn. funkcinę būklę pavyko įvertinti 16 ligonių (72,7%) iš 181–270 min. grupės ir 72 ligoniams (80,9%) – iš 0–180 min. grupės. Šie 88 ligoniai buvo įtraukti į galutinę efektyvumo analizę. Siekiant kuo tiksliau įvertinti IVT saugumą, atlikta papildoma mirčių ir komplikacijų analizė po 7 d., į kurią buvo įtraukti visų 111 ligonių duomenys.

Pagrindiniai ligonių demografiniai rodikliai bei insulto rizikos veiksniai pateikiami 1 lentelėje. Abiejų grupių ligonių rodikliai statistiškai nesiskyrė. Vidutinis laikas nuo ligos iki trombolizės pradžios 181–270 min. grupėje buvo 211 ± 21 min., o 0–180 min. grupėje – 142 ± 30 min. ($p < 0,001$).

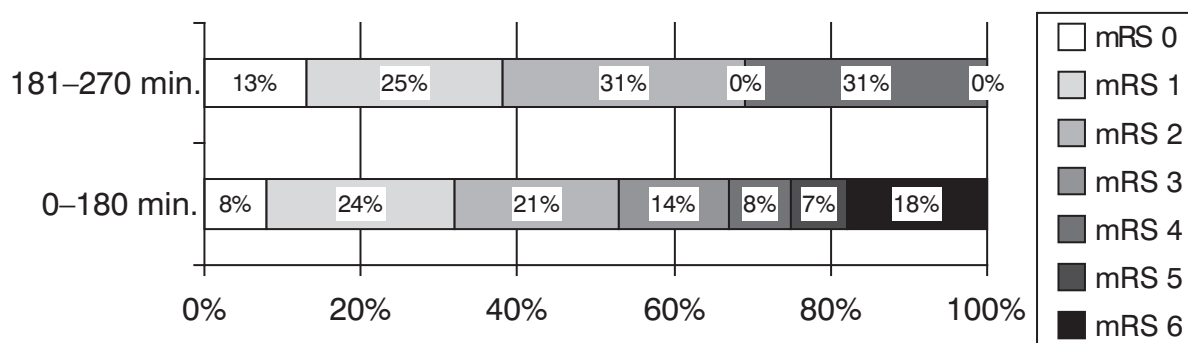
Visiems ligoniams gydyti skirta visa rekomenduojama rt-PA dozė (0,9 mg/kg kūno svorio). Gera funkcinė išeitis (mRS 0–1) po 3 mėn. 181–270 min. grupėje buvo nustatyta 6 ligoniams, o 0–180 min. grupėje – 23 ligoniams

($p = 0,78$) (2 lentelė). Po 3 mėn. savarankiški kasdienėje veikloje (mRS 0–2) buvo 10 ligonių iš 181–270 min. grupės ir 39 ligoniai iš 0–180 min. grupės (atitinkamai 62,5% ir 54,2%; $p = 0,54$). Funkcinės išeities po 3 mėn. mūsų tyrimo duomenys pateikiami 1 pav. Ankstyvas reikšmingas neurologinio deficito pagerėjimas buvo stebėtas 9 ligoniams (56,3%) 181–270 min. grupėje ir 40 ligonių (55,6%) – 0–180 min. grupėje.

Nė vienam ligoniui iš 181–270 min. grupės nebuvo diagnozuota simptominė intrakranijinė kraujosruva*. 0–180 min. grupėje simptominė intrakranijinė kraujosruva buvo nustatyta 1 ligoniui (1,4%). Šis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas. Po 3 mėn. 181–270 min. grupėje nebuvo užfiksuota nė vieno mirties atvejo. 0–180 min. grupėje po 3 mėn. mirė 13 ligonių (18,1% iš ligonių, įtrauktų į galutinę analizę). Tarp abiejų grupių statistiškai patikimo mirštamumo skirtumo nebuvo. Atlikus tarpinę mirštamumo analizę po 7 d. po atliktos trombolizės 181–270 min. grupėje mirčių nebuvo, o 0–180 min. grupėje iš 89 ligonių mirė 9 ligoniai (atitinkamai 0% ir 10,1%, $p = 0,06$). Visų mirusiųjų ligonių mirtis nebuvo susijusi su taikyta IVT. Pagrindinės mirties priežastys stacionare buvo progresuojantis išeminis insultas (2 ligoniai) ir infekcinės komplikacijos (1 ligonis). Vėlyvajame periode pagrindinė mirties priežastis buvo miokardo infarktas (3 ligoniai).

Abiejose grupėse nė vienam ligoniui nebuvo diagnozuotas pavojingas gyvybei ekstrakranijinis kraujavimas. 3 ligoniams iš 0–180 min. grupės dėl išsivysčiusio „pikty-

*pagal SITS-MOST apibrėžimą [8].



1 pav. Funkcinė išeitis po 3 mėn. 181–270 min. ir 0–180 min. trombolizės grupėse

Santrumpos: mRS – modifikuota Rankino skalė.

binio“ smegenų infarkto buvo atlikta dekompresinė kraniotomija, bet dėl mažo ligonio skaičiaus šie ligoniai nebuvo išskirti į atskirą grupę. Iš jų vienas ligonis mirė.

REZULTATŲ APITARIMAS

Šiame darbe pirmą kartą analizuojami IVT, atliktos Lietuvoje ligoniams, sergantiems ūminiu išeminiu insultu iki 3–4,5 val. nuo ligos pradžios, rezultatai. Tiriama grupė pacientų skaičiumi buvo daug mažesnė, nei trombolizės per 0–180 min. nuo insulto pradžios grupė. Tai aiškinama tuo, kad iki šiol trombolizės atlikimas per 3–4,5 val. traktuojamas, kaip IVT protokolo pažeidimas, ir sprendimas atlikti trombolizę yra priimamas individualiai. Į tyrimą įtraukti tik ligoniai, kurie buvo gydomi Vilniaus miesto ligoninėse. Iki šiol Vilniuje atliekama iki 75% visų mūsų šalies IVT, be to, neturime duomenų apie kitose Lietuvos ligoninėse atliktas IVT, viršijant patvirtintą terapinį langą. Mūsų rezultatai rodo, kad IVT išlieka efektyvus ūminio insulto gydymo metodas net ir po 3 val. nuo insulto pradžios. Mūsų duomenimis, tiriamojoje 181–270 min. grupėje rezultatai yra nelauktai net kiek geresni, nors jie patikimai nesiskiria nuo kontrolinės 0–180 min. grupės rezultatų. Panašūs rezultatai yra pateikiami ir tarptautiniame SITS-ISTR registre (2 lentelė).

Simptominių intrakranijinių kraujosruvų dažnis abiejose grupėse yra panašus bei praktiškai nesiskiria nuo jų dažnumo kituose klinikiniuose tyrimuose bei atskirų centrų pateikiamuose duomenyse [12, 13]. 0–180 min. trombolizės grupėje mirštamumas per 3 mėnesius buvo daug didesnis nei tiriamojoje 181–270 min. grupėje, nors skirtumas statistiškai nėra patikimas. Kontrolinėje 0–180 min. grupėje jis buvo didesnis, nei pateikiama kituose tyrimuose. Gautam skirtumui galimi keli paaiškinimai. Pirmiausia, tiriamosios 181–270 min. grupės apimtis yra pakankamai maža, taigi, jai padidėjus, tikėtina, kad padidėtų ir mirštamumas. Antra vertus, didesnę 0–180 min. grupės ligonių mirštamumą galima aiškinti tuo, kad mūsų ligonių, sergančių ūminiu insultu Lietuvoje, pradinis neurologinis deficitas yra didesnis, nei kituose tarptautiniuose tyrimuose. SITS-ISTR registro duomenimis, vidutinis neurologinis deficitas buvo 11–12 balų pagal NIHSS [8]. ECASS 3 tyrime vidutinis neurologinis deficitas buvo 10,7 NIHSS balo

tiriamojoje grupėje ir 12,6 – kontrolinėje grupėje [7]. Nustatyta, kad sunkus pradinis neurologinis deficitas yra blogos prognozės rizikos veiksnys [14]. Dar vienas veiksnys, galintis turėti įtakos didesniai mirštamumui, lyginant su užsienio tyrimų duomenimis, yra tai, kad į mūsų tyrimą įtraukti visi ligoniai, kuriems buvo taikoma IVT. Tačiau praktiškai iki 2006 m. trombolizė buvo taikoma sąlyginai retai, tad patirties stoka taip pat galėjo turėti įtaką mirštamumui. Reikia paminėti, kad 2002–2005 m. ligonių mirštamumas Lietuvoje po IVT buvo 21,4% [15], o 2006–2008 metais jis sumažėjo iki 11,6%. Tai liudija, kad, dažniau taikant IVT kasdienėje praktikoje, mirštamumas mažėja. Tą patį patvirtina ir kitose šalyse atlikti tyrimai [16].

Vertinant mūsų analizės rezultatus, būtina atkreipti dėmesį, kad iki šiol IVT Lietuvoje atliekama tik mažai daliai ligonių, sergančių ūminiu išeminiu insultu. Straipsnio rengimo IVT nors kartą buvo atlikta tik 9 ligoninėse [17], o reguliariai yra atliekama tik 4 ligoninėse (2 iš jų – Vilniaus miesto). Pradėtas edukacinis darbas su GMP personalu jau įnešė teigiamų poslinkių, tačiau to kol kas tikrai nepakanka, norint iš esmės pagerinti ligonių, patyrusių ūminį išeminį insultą, gydymą. Mūsų nuomone, ilgesnis terapinis langas leistų taikyti IVT didesniai insulto ištyktų ligonių skaičiui. Antra vertus, reikia visada prisiminti, kad prailgintas IVT terapinis langas yra tik papildomas šansas tiems ligoniams, kuriems šis gydymas negali būti pradėtas per 3 val. nuo ligos pradžios, bet nesuteikia galimybės medikams neskubėti ir be pagrindo atidėti trombolizės pradžią. Todėl bet kokio ligonio, patyrusio išeminį insultą, ištyrimas pirmosiomis valandomis turi būti maksimaliai greitas ir kryptingas, kol nėra nustatyta aiškių kontraindikacijų trombolizei.

Apibendrinant, mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad IVT gali būti saugiai taikoma kasdienėje klinikinėje praktikoje gydant ūminiu išeminiu insultu sergančius ligonius ne tik per pirmąsias 3 valandas, bet ir praėjus 3–4,5 val. nuo ligos pradžios. Pabrėžtina, kad bet koku atveju ji turi būti atliekama kuo įmanoma greičiau. Mūsų nuomone, turėtų būti rekomenduojama prailginti IVT terapinį langą iki 4,5 val., nors tai šiuo metu nesutampa su oficialiomis vaisto gamintojo rekomendacijomis. Siekiant, kad kuo didesnę ligonių dalis Lietuvoje galėtų gauti šiuolaikinį ūminio išeminio insulto gydymą, reikalinga: įvertinti Lietuvos ligonių trombolizės taikymo galimybes; įvertinus atstumus ir lo-

gistikos ypatumus, sukurti trombolizės centrų tinklą, aprėpiantį visą Lietuvos teritoriją; užtikrinti neatidėliotiną ūminio insulto ištiktų ligonių pristatymą į trombolizę atliekančius centrus „žaliojo koridoriaus“ principu.

Gauta:
2010 01 25

Priimta spaudai:
2010 02 08

Literatūra

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
2. Adams HP, Brott TC, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke. *Circulation* 1996; 94: 1167–74.
3. Wahlgren NG, Ahmed N, Handemark HG. Update on stroke therapy 2002–2003. *Karolinska Stroke Update, Stockholm, Nov 2002*.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245–51.
5. Albers GW, Clark WM, Madden KP, et al. ATLANTIS trial results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke* 2002; 33: 93–6.
6. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–74.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *NEJM* 2008; 359: 1317–29.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–9.
9. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 – ESO guidelines update January 2009. http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf (peržiūrėta 2009-11-26).
10. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40: 2945–8.
11. Galvos smegenų insulto diagnostikos, gydymo, profilaktikos ir reabilitacijos metodinės rekomendacijos. *Neurologijos seminarai* 2007; 11(33): 197–224.
12. Koennecke HC, Nohr R, Leitner S, et al. Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001; 32: 1074–8.
13. Bray JE, Coughlan K, Bladin C. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke: successful implementation in an Australian tertiary hospital. *Intern Med J* 2006; 36: 483–8.
14. Franke MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke trial. *Neurology* 2000; 55: 952–9.
15. Vilionis A, Jatužis D, Mackevičius A, ir kt. Intraveninės trombolizės Lietuvoje saugumo ir efektyvumo rezultatai. *Neurologijos seminarai* 2005; 4(26): 250–4.
16. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST). <http://www.acutestroke.org/index.php?module=ContentExpress&func=display&ceid=41&bid=21&btile=SITS%20International&meid=42> (peržiūrėta 2009-11-26).
17. Vilionis A, Jatužis D, Duobaitė ŽM. The accessibility of intravenous thrombolysis in Lithuania. 6-asis Baltijos šalių neurologijos kongresas. 2009 m. gegužės 13–16 d. Vilnius, Lietuva. *Neurologijos seminarai* 2009; 13(1 priedas): S47.
18. SITS-ISTR (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke, International Stroke Thrombolysis Register*) duomenų bazė.

A. Vilionis, D. Jatužis, R. Mušinskaitė, I. Labanauskaitė

INTRAVENOUS THROMBOLYSIS WITHIN 3–4.5 HOURS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE: EFFICACY AND SAFETY RESULTS IN LITHUANIA

Summary

Background. Recent clinical studies showed that intravenous thrombolysis (IVT) is an effective and safe method of treatment of ischemic stroke within 3–4.5 hours after the onset of symptoms. European Stroke Organization and the American Heart Association extended IVT therapeutic window to 4.5 hours. According to guidelines for management of acute stroke in Lithuania IVT is recommended within 3 hours from stroke onset. The aim of this study is to assess efficacy and safety of the IVT carried out within 3–4.5 hours from acute ischemic stroke onset.

Patients and methods. Patients with acute stroke who underwent IVT in Vilnius hospitals were included in this retrospective study. According to onset-to-needle time, patients were divided into two groups: 181–270 minutes (group I) and 0–180 minutes (group II). Good functional outcome at 3 months after stroke and IVT (0–1 score by a modified Rankin scale) was considered as primary endpoint of efficacy. Significant early neurological improvement (decrease of neurological deficit for 4 points by NIHSS on day 7 after stroke onset) was chosen as secondary endpoint. Safety points of IVT were mortality after 7 days and 3 months, life-threatening bleeding and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage. Results were compared between the two our groups and with the data of international IVT register (SITS-ISTR).

Results. The 111 patients were included in this study. During 0–180 min. IVT was performed to 89 patients, and during the 181–270 min. to 22 patients. 88 patients were evaluated at 3 months after thrombolysis and included into the final analysis of efficacy. In order to more accurately assess the safety of the IVT, supplementary analysis of all deaths and complications at day 7 after IVT was done, which included data of all 111 patients. A significant early neurological improvement was observed in 9 patients (56.3%) in group I, and 40 patients (55.6%) in group II. 6 patients in group I and 23 patients in group II had a good functional outcome after 3 months (37.5% vs. 31.9%, respectively; $p = 0.78$). Incidence of symptomatic intracranial hemorrhage and life-threatening bleeding as well as mortality were not statistically different between the groups.

Conclusions. Intravenous thrombolysis can be safely and effectively applied for the treatment of acute ischemic stroke not only within the first 3 hours, but also within 3–4.5 hours in daily clinical practice. The extension of thrombolysis time window provides more treatment opportunities for those patients who cannot be thrombolysed within 3 hours after stroke onset.

Keywords: intravenous thrombolysis, stroke, treatment, efficacy, safety.