

ROZPOZNANIE W CZASIE POZWALAJĄCYM NA WŁĄCZENIE LECZENIA TROMBOLITYCZNEGO

Andrzej Opuchlik

*Oddział Intensywnej Opieki Neurologicznej
Kliniki Neurologii SP CSK WUM*

FAKTY

- ▣ Rocznie w Polsce ok. 90.000 nowych zachorowań (co 8 minut ktoś doznaje udaru mózgu)
- ▣ Udar mózgu stanowi trzecią (po chorobach serca i nowotworach) przyczynę zgonów
 - w Polsce 370.000/rok: 90.000 + 55.000 + **35.000**
- ▣ Udar mózgu jest najczęstszą przyczyną trwałej niepełności u osób powyżej 40 rż
- ▣ Z powodu udaru umiera rocznie ponad 5 milionów ludzi na świecie

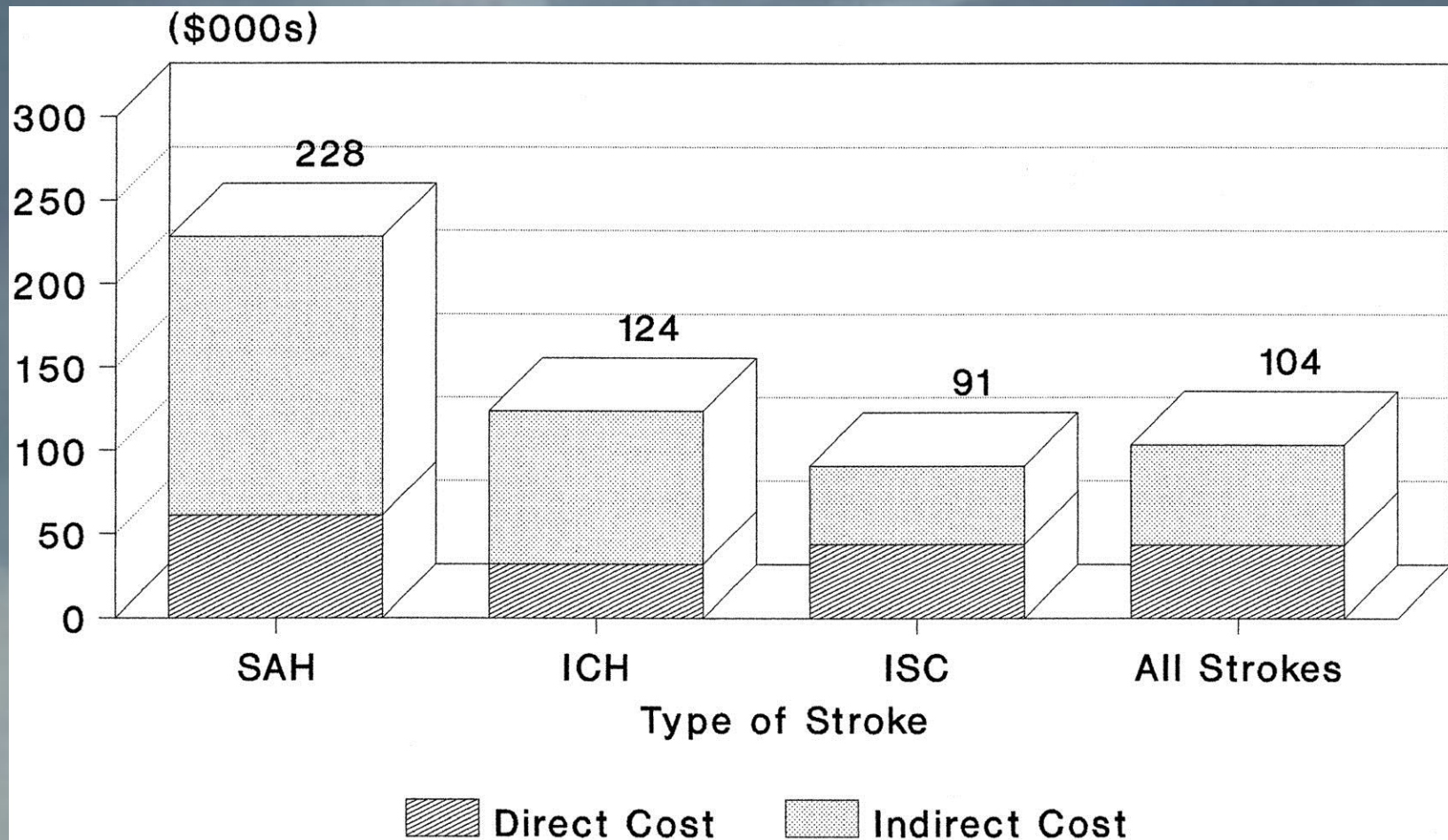


Time is Money !



Time is Brain !!!

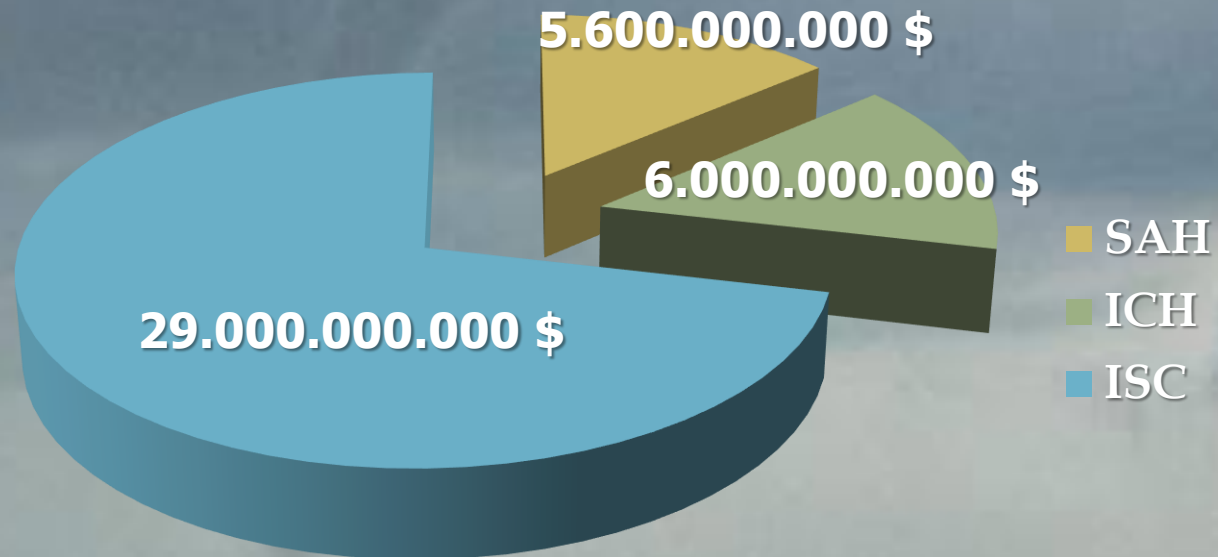
Lifetime cost of stroke per person aggregated across all age and sex groups, for first strokes occurring in 1990: SAH, ICH, ISC, and all stroke types.



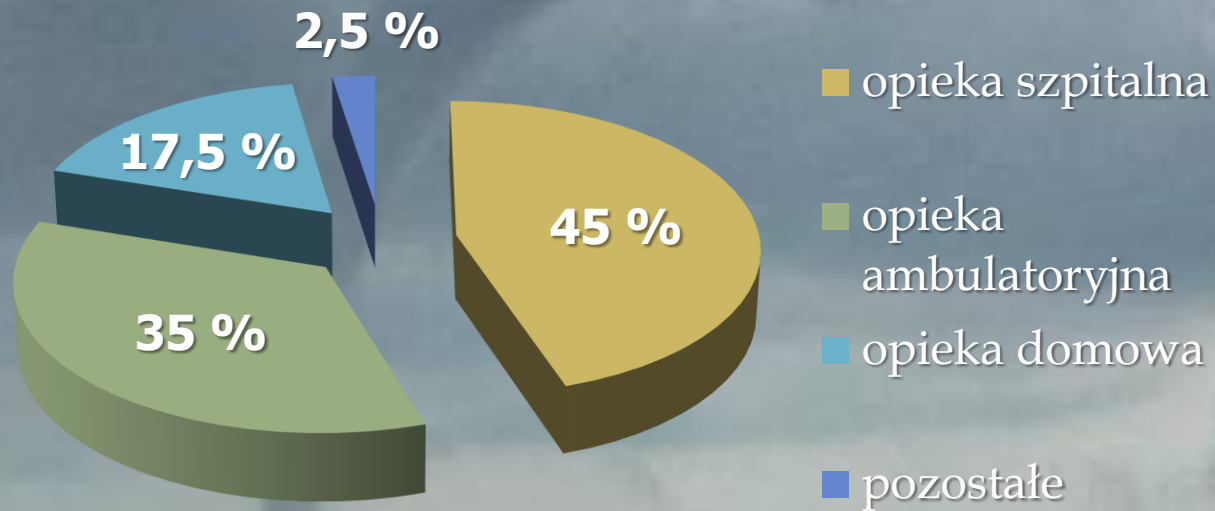
Thomas N. Taylor et al. Stroke. 1996;27:1459-1466

Koszty udarów mózgu

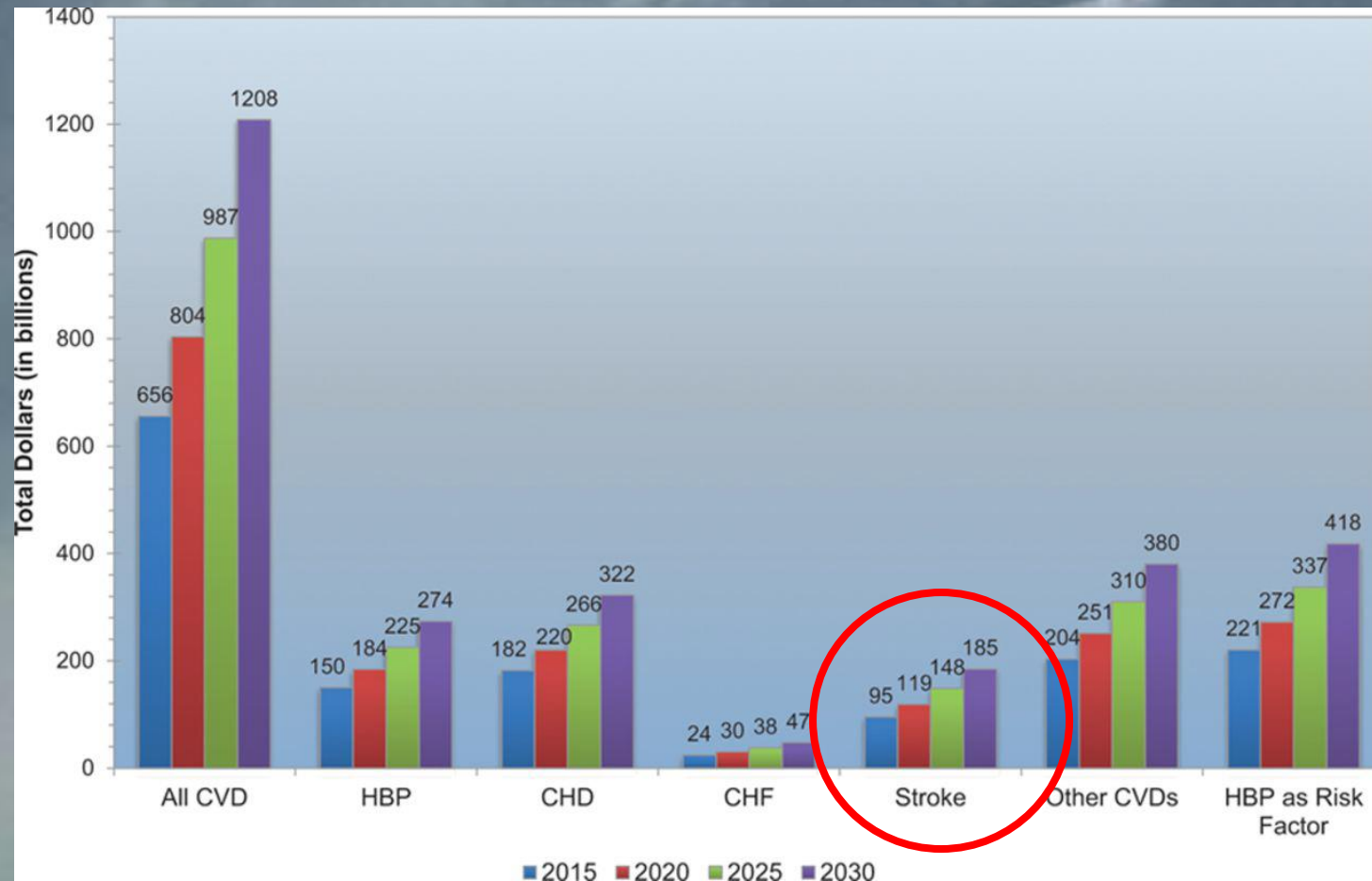
USA: Całkowite koszty w 1990r. = 40,6 mld \$



Koszty leczenia udaru mózgu



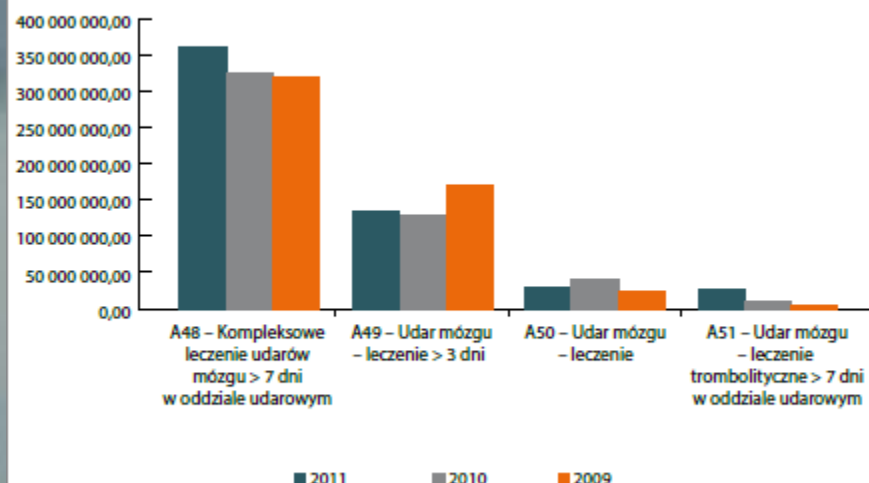
Projected total costs of cardiovascular disease (CVD), 2015 to 2030 (2012 \$ in billions) in the United States.



Mozaffarian D et al. Circulation. 2015;131:e29-e322

Koszty leczenia udaru mózgu w Polsce

Kategoria procedur JGP / wydatki w złotych	2011	2010	2009
A48 - Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	356 327 672,76	323 003 952,92	320 915 235,16
A49 - Udar mózgu - leczenie > 3 dni	127 041 768,36	130 447 438,56	171 874 414,51
A50 - Udar mózgu - leczenie	33 219 667,70	38 215 784,10	24 899 109,30
A51 - Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	28 465 844,50	14 822 636,64	8 494 861,48



IOOZ

INSTYTUT ORGANIZACJI OCHRONY
ZDROWIA UCZELNI ŁAZARSKIEGO

Koszty leczenia udaru mózgu w Polsce

- ▣ W 2012 r. **93.232** hospitalizacji z rozpoznaniem udaru mózgu
- ▣ Ponad **1.000.000** dni zwolnień chorobowych
- ▣ Koszt (+ świadczenia rehabilitacyjne i rentowe) – **679.000.000 zł**
- ▣ Leczenie i rehabilitacja po udarze – **704.050.000 zł**



IOZ

INSTYTUT ORGANIZACJI OCHRONY
ZDROWIA UCZELNI ŁAZARSKIEGO



A po co ten pośpiech ?!



Udar mózgu jest stanem nagłym,
wymagającym pilnego
postępowania podobnie jak w
zawale mięśnia serca czy urazie
wielonarządowym

Cele leczenia udaru niedokrwiennego mózgu w ostrej fazie

- ▣ Przywrócenie krążenia w obszarze niedokrwienia (**reperfuzja**)
- ▣ *Zapobieganie niekorzystnym zmianom biochemicznym związanym z kaskadą niedokrwinną (neuroprotekcja)*

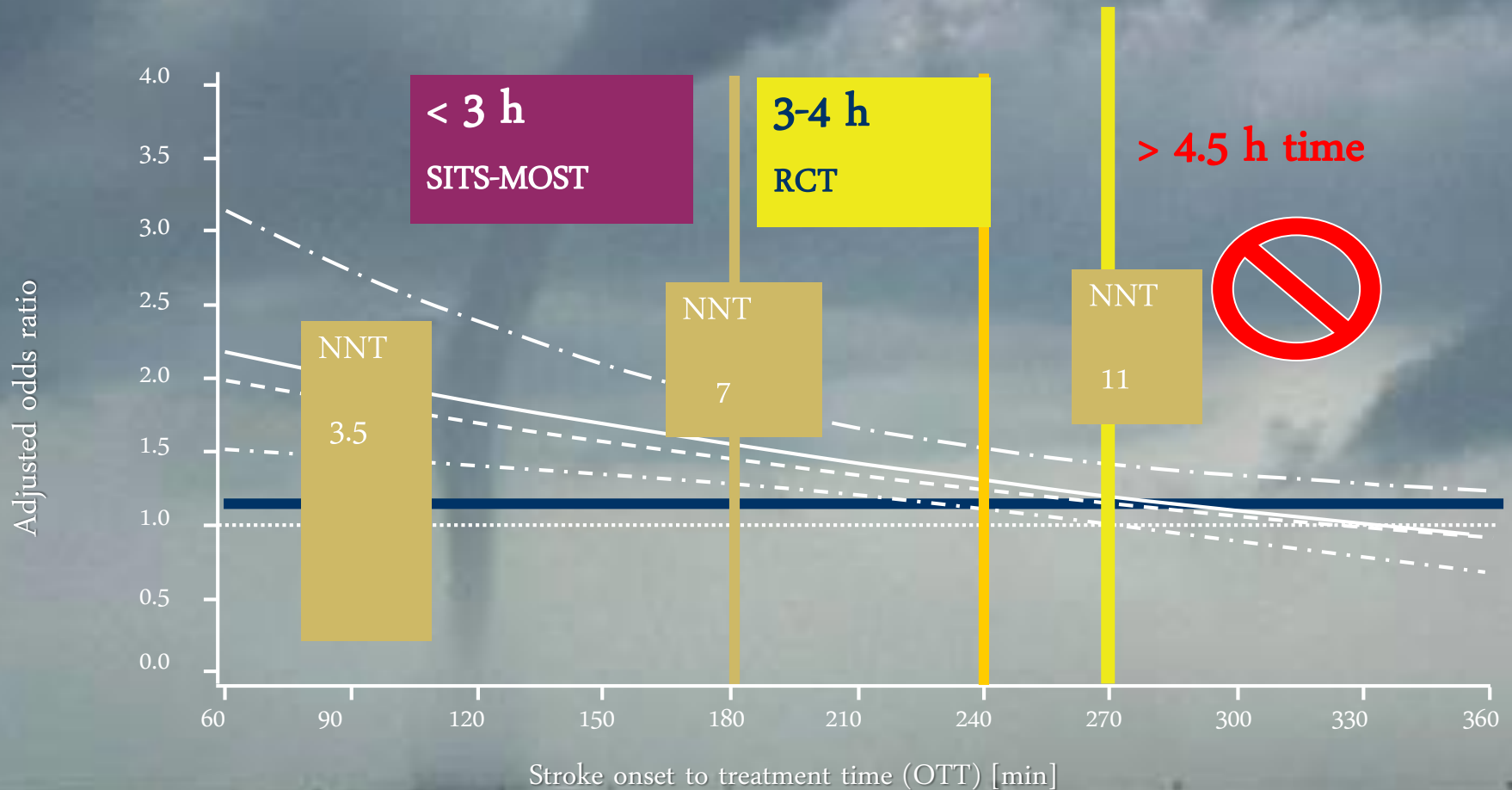
Leczenie trombolityczne i.v.

- ▣ U chorych ze świeżym udarem niedokrwiennym zaleca się dożylną podanie alteplazy w dawce 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg), jeżeli od wystąpieniu udaru upłynęły mniej niż 4.5 godziny; 10% wyliczonej dawki podaje się we wstrzyknięciu, a pozostałą część we wlewie dożylnym trwającym 60 minut (I A).

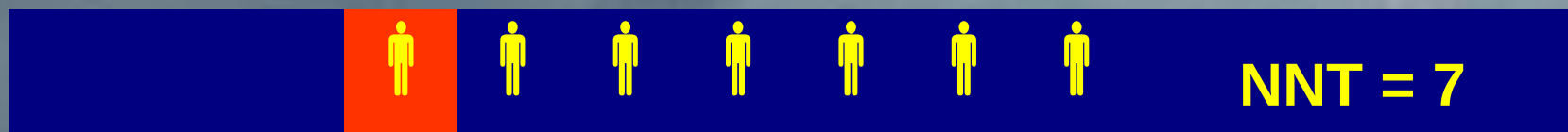
Tromboliza 0 – 4,5h

mRS 0-1 at day 90

Adjusted odds ratio with 95% confidence interval by stroke onset to treatment time (OTT)



Skuteczność leczenia trombolitycznego i.v. < 3 godzin



- ↓ o 15% liczby niesprawnych chorych po 3 miesiącach
- ↓ stopnia niesprawności u chorych z deficytem neurologicznym
- bez wpływu na śmiertelność

Skuteczność leczenia trombolitycznego i.v. < 90 min.



NNT = 4



Skuteczność leczenia trombolitycznego i.v. < 60 min.



NNT = 2





...co nas opóźnia ?

Przedszpitalne przyczyny opóźnienia leczenia trombolitycznego

▣ Chory

- Brak świadomości objawów udaru mózgu i zasad postępowania w przypadku zachorowania
- Samotność, niski poziom wykształcenia, środowisko (USA: rasa czarna, latynosi)
- Zamiast bezpośredniego kontaktu z Pogotowiem Ratunkowym, poczucie konieczności konsultacji objawów z lekarzem podstawowej opieki medycznej, członkiem rodziny lub sąsiadem
- Lekceważenie objawów

Face



Arm



Speech



Time



Learn these signs of stroke.

Be a hero. Save a life.

Call 9-1-1

„ TIME is BRAIN “

Think FAST & save a life
CALL 999

Face – Can they smile?
Does one side droop?

Arm – Can they lift both arms? Is one weak?

Speech – Is their speech slurred or muddled?

Time – To call 999.

Cincinnati Prehospital Stroke Scale

- ▣ Ocena 0/1 trzech możliwości
 - **Ruchy twarzy:**
 - ▣ symetryczne/asymetryczne
 - **Po zamknięciu oczu, pozycja uniesionych do poziomu kończyn górnych podczas 10-cio sekundowej obserwacji:**
 - ▣ nieruchome/jedna z kończyn opada
 - **Mowa podczas powtarzania prostego zdania:**
 - ▣ prawidłowa/niewyraźna, pomyłone słowa, brak odpowiedzi
- ▣ 1/3 – 72% a 3/3 – 85% prawdopodobieństwo udaru

Przedszpitalne przyczyny opóźnienia leczenia trombolitycznego

▣ Pogotowie Ratunkowe

- Niedostateczne kompetencje dyspozytorów, długi czas oczekiwania na połączenie
- Problemy komunikacyjne, dostępność i ograniczone liczby zespołów interwencyjnych, duże odległości, korki
- Brak wystarczającej wiedzy o objawach udaru mózgu i zasad postępowania w przypadku zachorowania wśród zespołów wyjazdowych (ratownicy)
- Niewystarczające zaangażowanie zespołów i niedocenianie wagi problemu



Szpital...

„TIME is BRAIN“

door-to-needle ≤ 60 min



**Suspected
stroke patient
arrives at
hospital**



≤ 10 min

**Initial MD
evaluation (including
patient history, lab
work initiation, and
NIHSS assessment)**



≤ 15 min

**Stroke team
notified
(including
neurologic
expertise)**



≤ 25 min

**CT scan
initiated**



≤ 45 min

**CT and
labs
interpreted**



≤ 60 min

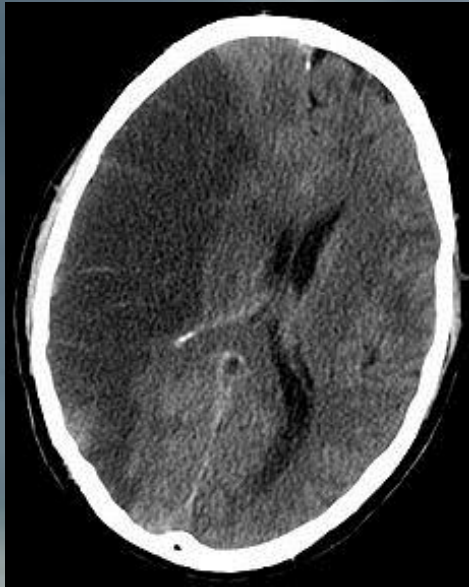
**Activase (t-PA)
given if patient
is eligible***

Podejrzenie udaru – czy aby na pewno?

Ustalenie rozpoznania

- TIA
- Zespół Todda po napadzie padaczkowym
- Guz mózgu
- Krwiak pourazowy
- Napad migreny
- Hipoglikemia
- Encefalopatia nadciśnieniowa lub inne wtórne encefalopatie

Udar niedokrwienncy czy krwotoczny ?



"Mobile Stroke-Unit" for Reduction of the Response Time in Ischemic Stroke (MSU)



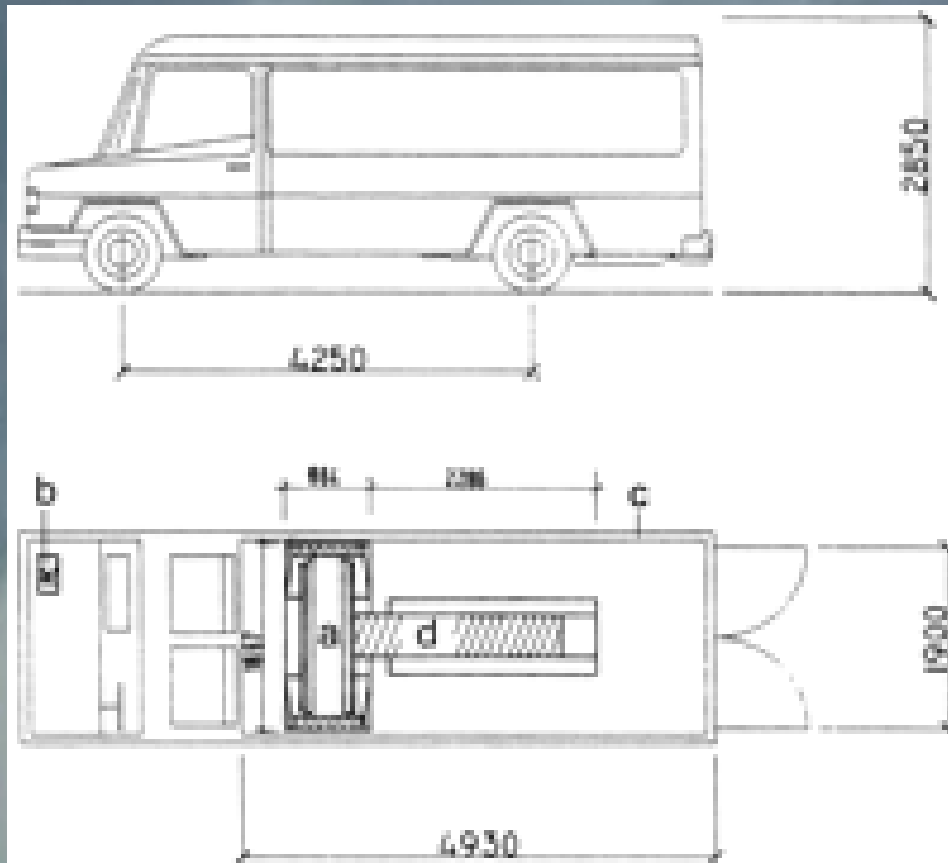
"Mobile Stroke-Unit" for Reduction of the Response Time in Ischemic Stroke (MSU)



"Mobile Stroke-Unit" for Reduction of the Response Time in Ischemic Stroke (MSU)



"Mobile Stroke-Unit" for Reduction of the Response Time in Ischemic Stroke (MSU)



- ▣ 100 pacjentów
- ▣ Czas do podjęcia decyzji o leczeniu 35 minut vs. 76 minut ($p < 0.0001$)

SOR – co nas opóźnia?!

- ▣ Brak preselekcji chorych
- ▣ Niedostateczna liczba personelu
- ▣ Brak koordynacji lekarz SOR - neurolog
- ▣ Zła organizacja oddziału i usytuowanie pracowni diagnostycznych, z których korzysta
- ▣ Brak pełnej dostępności badań obrazowych CT/MRI oraz możliwości ich szybkiej oceny
- ▣ Zlecanie nadmiernej liczby badań laboratoryjnych i oczekiwanie na ich wyniki
- ▣ Koagulogram
- ▣ Brak natychmiastowej dostępności leków
 - rtPA (hipotensyjne i.v.)





**KONSULTANT
NEUROLOG**

CT

8 pięter

IZBA PRZYJĘĆ

220 m

70 m

LABORATORIUM

TELEMEDYCyna

- 222 chorych kwalifikowanych telefonicznie lub telemedycznie do trombolizy: 82% vs 98% trafnej kwalifikacji ale podobne wyniki leczenia
- TEMPiS (Niemcy) - 2 szpitale uniwersyteckie i 12 lokalnych: 110 vs 115, SIH 2,7% vs 7,8%, niska wczesna śmiertelność 4,5% vs 3,5%, porównywalne i niskie wskaźniki śmiertelności po 3 i 6 miesiącach



Badania laboratoryjne...

AHA/ASA Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke (2013):

...jedynym badaniem niezbędnym przed podaniem rtPA jest ocena poziomu glukozy we krwi (I B)

Koagulogram

- ▣ Ocena układu krzepnięcia jest konieczna jedynie u chorych aktualnie stosujących antykoagulację (*AHA/ASA Guidelines 2013*)
- ▣ Większość chorych kwalifikowanych do leczenia alteplazą udaru mózgu ma prawidłowy INR, PT oraz aPTT jeśli:
 - Brak jest danych, że przyjmują doustne antykoagulanty
 - Nie przyjmują heparyn drobnocząsteczkowych i niefrakcjonowanych
 - Nie są hemodializowani

Wszyscy spośród 299 chorych spełniających powyższe kryterium mieli prawidłowy koagulogram.

Predicting abnormal coagulation in ischemic stroke: reducing delay in rt-PA use. Gottesman RF, Alt J, Wityk RJ, Llinas RH. Neurology. 2006;67(9):1665.

- ▣ Jeśli brak jest dokładnego wywiadu należy bezwzględnie poczekać na wynik koagulogramu

Leczenie trombolityczne u chorych przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe

- ▣ Warfaryna, acenokumarol - INR < 1.7
- ▣ Nowe leki przeciwkrzepliwe – leczenie trombolityczne nie jest zalecane, chyba że
 - Istnieje możliwość wykonania odpowiednich testów (ECT = czas ekarynowy, TT, aktywność czynnika Xa) i są one prawidłowe
 - Pacjent nie przyjmował leków przez > 48 godzin przed wystąpieniem udaru (przy prawidłowej funkcji nerek)

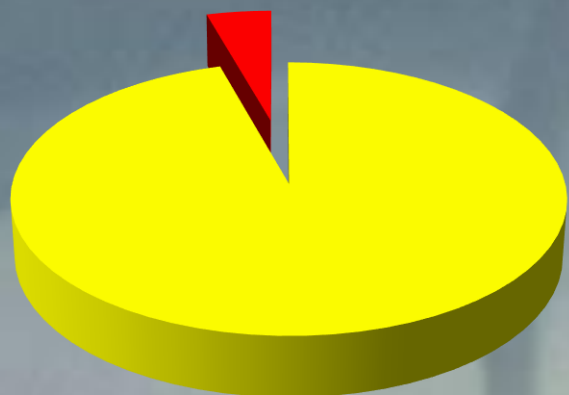
Zgoda chorego

- ▣ Leczenie trombolityczne ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu jest metodą powszechnie uznaną i **NIE WYMAGA ZGODY** chorego ani jego krewnych lub opiekunów
- ▣ Należy jednak **zwięźle** (CZAS!) wyjaśnić choremu lub jego bliskim istotę choroby, cel leczenia i korzyści z niego wynikające oraz potencjalne zagrożenia



A co jeśli się pomylimy?!

Metaanaliza 9 badań
obserwacyjnych leczenia udaru
mózgu alteplazą N = 8942



■ udary mózgu
n=8550

■ zespoły imitujące udary n=392
sICH 0,5% i OE 0,3%



Tabela 2. Kryteria kwalifikacji do leczenia trombolitycznego — na podstawie protokołu SITS-MOST i charakterystyki produktu w Polsce

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat*
- kliniczne rozpoznanie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu z istotnym deficytem neurologicznym
- wykluczenie krwawienia śródczaszkowego w badaniu TK lub MR
- czas od wystąpienia objawów udaru mózgu $\leq 4,5$ h
- czas trwania objawów ≥ 30 min bez znaczącej poprawy przed leczeniem
- objawy należy różnicować z epizodem uogólnionego niedokrwienia mózgu (np. omdlenie), napadem drgawkowym i migreną oraz hipoglikemią

Kryteria wyłączenia:

- krwotok mózgowy w badaniu neuroobrazującym (TK lub MR)
- czas trwania objawów $> 4,5$ h (w wybranych sytuacjach dopuszcza się leczenie do 6 h)**
- niewielki lub szybko ustępujący przed włączeniem leczenia deficyt neurologiczny**
- udar mózgu oceniany jako ciężki w badaniu przedmiotowym (np. > 25 pkt. w NIHSS) lub jeśli w badaniu TK/MR stwierdzi się rozległy obszar niedokrwieny**
- udar mózgu rozpoczynający się napadami drgawkowymi**
- kliniczne objawy krwotoku podpajęczynówkowego, nawet bez stwierdzanych charakterystycznych zmian w badaniu TK
- leczenie heparyną w ciągu 48 h poprzedzających wystąpienie udaru mózgu, jeśli aPTT przekracza górną granicę normy laboratorium
- wcześniej przebyty udar mózgu u chorego ze współistniejącą cukrzycą**
- wcześniej przebyty udar mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy**
- liczba płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$
- SBP > 185 mm Hg lub DBP > 110 mm Hg, które nie ulega obniżeniu po podaniu labetalolu, urapidylu lub innego leku podawanego dożylnie
- glikemia < 50 mg/dl (2,8 mmol/l) lub > 400 mg/dl (22,2 mmol/l)
- skaza krwotoczna
- doustne leczenie przeciwzakrzepowe, np. warfaryną lub acenokumarolem, powodujące wzrost INR $> 1,7$
- czynne bądź niedawno przebyte krwawienie zagrażające życiu
- przebyte krwawienia wewnątrzczaszkowe lub podejrzenie świeżego krwawienia
- podejrzenie krwotoku podpajęczynówkowego oraz stan po przebytym krwotoku podpajęczynówkowym
- przebyty lub aktywny proces przebiegający z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (np. choroba nowotworowa, tętniak, przebyte zabiegi operacyjne z otwarciem czaszki, operacje kręgosłupa)**
- retinopatia krwotoczna, np. w przebiegu cukrzycy (należy zwrócić uwagę na zaburzenia widzenia)
- przebyty w ciągu 10 dni poprzedzających udar urazowy zewnętrzny masaż serca, poród, nakłucie naczynia krwionośnego niedostępnego dla ucisku (np. żyły podobojczykowej lub szyjnej)
- bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza
- ostre zapalenie trzustki
- udokumentowana choroba wrzodowa przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, żylaki przełyku, tętniak, malformacja tętniczo-żylna
- nowotwór o wysokim ryzyku krwawienia
- ciężka choroba wątroby z niewydolnością, marskością lub nadciśnieniem wrotnym
- duży zabieg operacyjny lub rozległy uraz w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke patients with unruptured intracranial aneurysms.

Goyal N, Tsivgoulis G, Zand R et al.

Neurology 2015 oct; 85:1452–1458

1398 pacjentów poddanych trombolizie

42 (3%) chorych z tętniakami (48 tętniaków)

3 (7,1%) aICH

1 (2,4%) sICH (zakończony śmiercią)

Tromboliza może być bezpieczna u chorych
z niepękniętym tętniakiem

Pacjent z ustępującymi objawami



Powinien być leczony jeśli mimo poprawy stwierdza się:

- ▣ Hemianopsję - ≥ 2 NIHSS w punkcie 3
- ▣ Osłabienie kończyny w znacznym stopniu - ≥ 2 NIHSS w punkcie 5 lub 6
- ▣ Istotną afazję - ≥ 2 NIHSS w punkcie 9
- ▣ Ekstynkcję - ≥ 1 NIHSS w punkcie 11
- ▣ Sumaryczny wynik oceny - > 5 NIHSS
- ▣ Jakikolwiek deficyt istotny dla chorego, jego rodziny lub lekarza

Udar a TIA

- ▣ TIA (transient ischemic attack) – „przemijający epizod zaburzeń neurologicznych spowodowany ogniskowym niedokrwieniem mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki bez powstania ostrego zawału” (AHA/ASA 2009) – najczęściej trwa kilka minut
- ▣ Udar niedokrwienno mózgu – „epizod zaburzeń neurologicznych spowodowany zawałem mózgu” (AHA/ASA 2013)
 - Udokumentowanie na podstawie badań radiologicznych lub neuropatologicznych ogniskowego uszkodzenia w wyniku niedokrwienia w określonym obszarze unaczynienia”
 - Objawy kliniczne ogniskowe niedokrwienia trwające ≥ 24 godziny lub prowadzące do śmierci, przy wykluczeniu innych przyczyn
- ▣ Podawanie alteplazy po upływie co najmniej 30 min od początku objawów

Tromboliza i ciśnienie tętnicze

Patient otherwise eligible for acute reperfusion therapy except that blood pressure is >185/110 mmHg

Labetalol 10 to 20 mg intravenously over 1 to 2 minutes, may repeat one time; or

Nicardipine 5 mg/hour intravenously, titrate up by 2.5 mg/hour every 5 to 15 minutes, maximum 15 mg/hour; when desired blood pressure reached, adjust to maintain proper blood pressure limits; or

Other agents (hydralazine, enalaprilat, etc) may be considered when appropriate

If blood pressure is not maintained at or below 185/110 mmHg, do not administer rtPA

Management to maintain blood pressure at or below 180/105 mmHg during and after acute reperfusion therapy

Monitor blood pressure every 15 minutes for 2 hours from the start of rtPA therapy, then every 30 minutes for 6 hours, and then every hour for 16 hours

If systolic blood pressure is >180 to 230 mmHg or diastolic is >105 to 120 mmHg:

Labetalol 10 mg intravenously followed by continuous infusion 2 to 8 mg/min; or

Nicardipine 5 mg/hour intravenously, titrate up to desired effect by 2.5 mg/hour every 5 to 15 minutes, maximum 15 mg/hour

If blood pressure is not controlled or diastolic blood pressure >140 mmHg, consider intravenous sodium nitroprusside

Thrombolysis in acute ischaemic stroke: time for a rethink?

Brian S Alper, vice president of evidence based medicine research and development, quality and standards, Meghan Malone-Moses, associate managing editor, James S McLellan, associate managing editor, Kameshwar Prasad, professor and head, Eric Manheimer, Cochrane review author. *BMJ* 2015; 350 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1075> (Published 17 March 2015)

Trial	ECASS III ²⁷	IST-3 ²⁹
Primary outcome	mRS 0-1 at 90 days	mRS 0-2 at 6 months
% (No) with primary outcome:		
Alteplase	52.4 (219/418)	31.5 (182/577)
Control	45.2 (182/403)	37.7 (226/600)
Reported summary statistic	OR=1.34 (95% CI 1.02 to 1.76)	Adjusted OR=0.73 (99% CI 0.5 to 1.07)
Interpretation of summary statistic	Significant benefit	Non-significant harm
Major bias affecting results	Baseline differences in history of stroke	Uncertain effects of adjustments for baseline differences; use of 99% CI for reporting despite this not being in statistical analysis plan
Analysis method that subtracts these biases	Analysis limited to patients without history of stroke (89% participants)*	Unadjusted analysis of results using 95% CI
Revised summary statistic	OR=1.19 (95% CI 0.89 to 1.59)	OR=0.76 (95% CI 0.60 to 0.97)
Revised interpretation	No significant effect (or small non-significant benefit)	Significant harm

W poszukiwaniu straconego czasu...

- Use of alteplase 3-4.5 hours after stroke is supported by guidelines and meta-analyses based on analyses that do not directly examine treatment in this time frame
- Direct comparisons of alteplase with no alteplase at 3-4.5 hours after stroke suggest an absolute increase in mortality of 2% and no clear benefit
- Recommendations to use alteplase 3-4.5 hours after stroke should be re-evaluated

Thrombolysis in acute ischaemic stroke: time for a rethink?

Brian S Alper, vice president of evidence based medicine research and development, quality and standards, Meghan Malone-Moses, associate managing editor, James S McLellan, associate managing editor, Kameshwar Prasad, professor and head, Eric Manheimer, Cochrane review author. *BMJ* 2015; 350 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1075> (Published 17 March 2015)

Okno czasowe dla trombolizy

Major stroke guidelines and recommendations for alteplase at 3-4.5 hours after stroke onset

Guidelines presenting strong recommendation for ("is recommended" or highest recommendation rating)

American Heart Association/American Stroke Association (Class I; Level of evidence B)
Canadian Stroke Network and Heart and Stroke Foundation of Canada (Evidence level A)
Chinese Stroke Therapy Expert Panel for Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator (Level 1 recommendation, Level A evidence)
European Stroke Organisation (Class I, Level A)
Haute Autorité de Santé (Professional agreement)
Japan Stroke Society (level of evidence Ia; grade of recommendation A)
National Institute for Health and Care Excellence ("is recommended")
National Stroke Foundation (Australia) (Grade A)
South African Stroke Society (Class I, Level A)

Guidelines presenting weak recommendation for (lower recommendation rating)

American College of Chest Physicians (Grade 2C)
American College of Emergency Physicians/American Academy of Neurology (Level B recommendation), currently being reconsidered by American College of Emergency Physicians
American College of Emergency Physicians (draft guideline in process) (Level B recommendation)

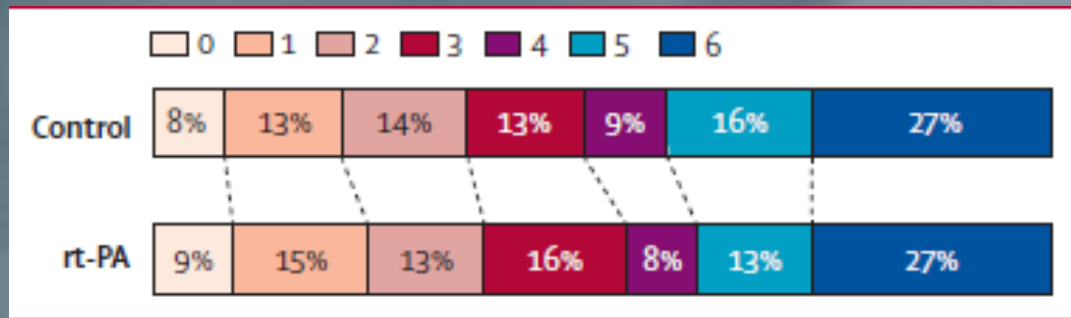
Guidelines presenting weak recommendation against

Canadian Association of Emergency Physicians (draft guideline in process) (Weak recommendation, moderate quality evidence)

Statements that t-PA is controversial at all timeframes and should not be considered standard of care

American Academy of Emergency Medicine
Australasian College for Emergency Medicine
Canadian Association of Emergency Physicians (currently posted policy)
New Zealand Faculty of the Australasian College for Emergency Medicine

The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial



3035 pacjentów
1617 > 80 r. ż (53.3%)
32.2% 4.5 - 6 godzin
NIHSS < 6 (15%), > 20 (13.8%)

Zgony 11% vs 7%
sICH 7% vs 1%

Lancet 2012; 379: 2352–63

Dotętnicza tromboliza u chorych z ostrą niedrożnością tętnicy środkowej mózgu w czasie <6 godzin może być rozważane u wybranych chorych (I B) AHA/ASA 2013

DZIĘKUJĘ

