ORIGINALNI RAD

doi:10.18575/msrs.sm.s.16.09
UDK: 616.127
COBISS.RS-ID: 5699608

Hemoragične komplikacije trombolitičke terapije – osmogodišnje iskustvo banjalučke Univerzitetske bolnice-Jedinica za moždani udar

SAŽETAK

Uvod. Intravenska tromboliza sa rekombinantnim aktivatorom plazminogena je dokazano korisna za pacijente sa ishemijskim moždanim udarom. Intracerebralno krvarenje predstavlja najozbiljniju komplikaciju navedenog liječenja.

Cilj rada. Cilj ove retrospektivne studije je detaljna analiza intrakranijalnih hemoragičnih komplikacija liječenih sa rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena.

Ispitanici i metode. Svi ispitanici intracerebralnog krvarenja su klasifikovani prema preporukama iz European Cooperative Acute Stroke Study protokola. Trombolitičkom terapijom liječena su 188 ispitanika. Ukupna incidenca hemoragijskih komplikacija iznosila je 22.3%, a frekvencija intrakranijalnih krvarenja 17%. Učestalost simptomatskog intrakranijalnog krvarenja evidentirana je u 6.9% ispitanika, a smrtost poslije trombolize kod 5.3% ispitanika.

Zaključak. Najčešći uzrok pogoršanja kod pacijenata liječenih rekombinantnim aktivatorom plazminogena je nastanak parenhimskog hematoma tip 2. Ostali oblici intracerebralnog krvarenja poslije trombolize nisu doveli do kliničkog pogoršanja. Trombolitička terapija je sigurna ukoliko se prate postojeće preporuke.

Ključne riječi: moždani udar, tkivni aktivator plazminogena, intrakranijalno krvarenje

(Scr Med 2016;47:54-57)

**Zoran Vujković,¹
Siniša Miljković,¹
Radoslav Gajanin,²
Vlado Đajić,¹
Duško Račić³**

¹ Klinika za neurologiju, Univerzitetska bolnica „Klinički centar Banja Luka“

² Zavod za patologiju, Univerzitetska bolnica „Klinički centar Banja Luka“

³ Inpharm co. d.o.o. Banjaluka

Kontakt adresa:

Zoran Vujković
Nikole Pašića br.16
78000 Banjaluka
Republika Srpska
Bosna i Hercegovina
e-mail: vujkoviczoran@gmail.com
Mob: ++387 65 632 003

Rad primljen: 25.08.2015.
Rad prihvaćen: 09.02.2016.

Uvod

Akutni ishemijski moždani udar je jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu.¹ Kod 15 miliona ljudi širom svijeta godišnje se dijagnostikuje moždani udar.² Moždani udar je drugi po redu uzrok smrti u 2012. godini, od kojeg je umrlo 6.7 miliona ljudi.³

U 1996. godini, the Food and Drug Administration (FDA) je odobrila upotrebu rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rt-PA) za tretman akutnog ishemijskog moždanog udara. Protokol je baziran na rezultatima National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator (NINDS rt-PA) studije.⁴ To je do sada jedina odobrena farmakoterapija

za liječenje pacijenata sa akutno nastalim ishemijskim moždanim udarom i podrazumijeva protokol liječenja rt-PA.⁴ Ordiniranje rt-PA unutar tri sata od nastanka moždanog udara značajno poboljšava šanse za pozitivan ishod.⁴

Cilj rada

Cilj ove retrospektivne studije je detaljna analiza intrakranijalnih hemoragičnih komplikacija liječenih sa rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena kod 188 ispitanika.

Ispitanici i metode

Od 30.3.2007. do 18.5.2014., za terapiju kod akutnog ishemijskog moždanog udara koristi se intravenski apliciran rt-PA u liječenju 188 ispitanika. Svi pacijenti su pregledani od strane neurologa koji se bavi moždanim udarom i primljeni u Jedinicu za moždani udar, gdje su liječeni sa rt-PA. Tokom ocjenjivanja pacijenti su evaluirani upotrebom protokola koji je dobijen iz preporuka NINDS rt-PA studije.⁴ Sve uočene intrakranijalne hemoragije su bile klasifikovane po preporukama ECASS III studije:

- Hemoragični infarkt tip 1, male petehije uz margine infarkta
- Hemoragični infarkt tip 2, konfluentne petehije unutar infarktnog polja, ali bez znakova kompresije
- Parenhimski hematoma tip 1, krvarenje koje ne dostiže 30% infarktnog polja sa blagim kompresivnim efektom
- Parenhimski hematoma tip 2, krvarenje koje prelazi 30% infarktnog polja sa značajnim kompresivnim efektom.

Dodatni kriterijumi za produženi period od 3 do 4.5 sata korišteni su upotrebom relativnih kontraindikacija koje su sugerisane u ECASS III studiji.⁴ Ispitanici sa dijabetesom, ranijim moždanim udarom i stariji od 80 godina su bili isključeni iz studije. Svakom pacijentu je urađen CT prilikom prijema u bolnicu i kontrolni CT, 24 sata nakon primjene rt-PA. Po kliničkoj indikaciji, CT je kod pojedinih ispitanika urađen više puta.

Rezultati

Ispitivana studija (Tabela 1.) uključivala je 188 ispitanika: 100 muškaraca, 88 žena.

Tabela 1. Demografski podaci

	Broj ispitanika	Srednja životna dob	Mladi	Stari
Muškarci	100	61.78	25	81
Žene	88	65.29	33	79

Kod 160 ispitanika koji su imali akutni ishemijski moždani udar sa terapijom rt-PA počeli smo u toku 3 sata nakon nastanka moždanog udara, a kod 28 ispitanika liječenje je započeto u vremenskom periodu od 3 do 4.5 sata poslije moždanog udara. Prosječno vrijeme od nastanka simptoma do dolaska u prijemnu neurološku ambulantu je bilo 1 sat i 27 minuta. Srednje vrijeme od dolaska u prijemnu neurološku ambulantu do započinjanja tretmana sa rt-PA je bilo 51 minut. Težina moždanog udara pri prijemu je evaluirana upotrebom NIHSS skale. Prilikom otpusta, NIHSS skala se koristila da bi znali da li je i koliko došlo do neurološkog poboljšanja. Pri prijemu nije bilo razlike u težini moždanog udara između muškaraca i žena. Pri otpustu iz bolnice, žene su imale značajnije neurološko poboljšanje. Nivo funkcionalnog kapaciteta pri otpustu nije pokazao razliku između polova. Ukupna incidence hemoragičnih komplikacija je bila 22.3% (42/188). Frekvencija svih intrakranijalnih hemoragičnih događaja je bila 17% (32/188) (Grafikon 1).

Grafikon 1. Frekvencija intrakranijalnih hemoragičnih događaja

HI 1- Hemoragični infarkt tip 1 (6 pacijenata)

HI 2- Hemoragični infarkt tip 2 (5 pacijenata)

PH 1- Parenhimski hematoma tip 1 (9 pacijenata)

PH 2- Parenhimski hematoma tip 2 (12 pacijenata)

Frekvencija simptomatskog intracerebralnog krvarenja (sICH) je bila definisana kao pogoršanje ako je po NIHSS skor u imala 4 poena i više. Drugi (ne sICH) neželjeni hemoragični događaji kod ispitanika su se klinički manifestovali: subkutane hematome je imalo šest ispitanika, prolaznu hematuriju dva ispitanika, jedan ispitanik imao je krvarenje iz zuba i krvarenje u sfenoidni sinus verifikovano je kod jednog ispitanika. Smrtni ishod liječenja imalo je 17(9%) ispitanika. Prema polu, smrtni ishod imala su 12 (6.9%) muškaraca i 5 (2.1%) žena. Smrti uzrokovane značajnim intrakranijalnim krvarenjem bile su zastupljene kod 10 (5.3%) ispitanika, a iste su dijagnostikovane sa pratećim CT-om glave nakon pogoršanja kliničkog stanja.

Diskusija

Simptomatsko intracerebralno krvarenje (sICH) uzrokuje veliku invalidnost i smrtnost. U našoj retrospektivnoj studiji od 188 ispitanika urađena je analiza svih hemoragičnih događaja i okolnosti pod kojima su se oni desili.

ECASS III studija je testirala efikasnost i sigurnost rt-PA u vremenskom prozoru između 3 i 4.5 sata nakon nastanka moždanog udara.⁴ Nakon 90 dana, signifikantno više pacijenata tretiranih sa rt-PA je imalo povoljan ishod u odnosu na pacijente kojima je dat placebo (52.4% prema 45.2%; odnos, 1.34; 95% CI, 1.02 do 1.76; $P=0.04$).⁵

sICH je najznačajnija komplikacija trombolitičke terapije u akutnom moždanom udaru i povezana je sa većim morbiditetom i mortalitetom kod pacijenata tretiranih sa rt-PA. I NINDS i ECASS III studija su pokazale signifikantno povećanje ukupne incidence intracerebralne hemoragije kod pacijenata tretiranih sa rt-PA u poređenju sa placebo grupom (NINDS 11.9% prema 3.5%; ECASS III 27% prema 17.6%).^{4,5}

Incidenca sICH je bila veća u rt-PA grupi (NINDS 6.4% prema 0.6%; ECASS III 2.4% prema 0.3%).^{4,5} Pojedini markeri su korisni u procjeni ICH krvarenja uzrokovanog sa rt-PA u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Oni uključuju težinu moždanog udara, povišen krvni pritisak prije tretmana, istoriju dijabetesa melitusa i atrijalne fibrilacije, stariju dob, nizak nivo trombocita u krvi, upotrebu antitrombotične terapije, izuzev aspirina, prije nastanka moždanog udara i rane znake infarktnih promjena na startnom CT-u.⁶

Intracerebralno krvarenje povezano sa rt-PA ne mora obavezno da uzrokuje neurološko i funkcionalno pogoršanje. Hemoragični infarktni tip (HI) 1 i 2 predstavljaju marker rane uspješne rekanalizacije, koja vodi smanjivanju veličine infarkta i poboljšanju kliničkog ishoda.⁸

Analiza podataka je pokazala da je u našoj studiji sICH sastavljena od svih PH 2 pacijenata i samo jednog PH 1 pacijenta, što sugerise da, kod HI 1 i 2, pacijentima nije dolazilo do pogoršanja, uprkos tome što su imali hemoragičnu komplikaciju. Naša istraživanja podržavaju mišljenje da su HI 1 i 2 jako povezani sa dobrim kliničkim ishodom pacijenata tretiranih sa rt-PA.

Naknadna analiza ECASS II podataka je potvrdila značaj obima hipoatenuacije na CT-u pri prijemu, kao faktoru za značajnu hemoragičnu transformaciju kod pacijenata tretiranih sa rt-PA. Stariji pacijenti i oni koji su uzimali aspirin prije moždanog udara su u većem riziku za sICH.⁹

Srednje „door-to-needle time“ (DTN) od 51 minute idealno se uklapa u preporuke za tretman svih pacijenata unutar sat vremena od dolaska u prijemnu ambulantu.¹⁰

Terapijska efikasnost rt-PA u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara značajno je zavisna od vremena uključivanja. Fonarow sa sar.¹¹ sugerise da terapijom rt-PA, uključenom 77 na 67 minuta poslije akutnog moždanog udara, daje dobre kliničke rezultate.¹¹

Autori članka su se uglavnom oslanjali na rezultate NINDS i ECASS III studija, jer su rezultati ovih studija odgovorni za kreaciju tekućih protokola za davanje rt-PA. Time se omogućava korištenje trombolize i efikasnosti tretmana zbog proširenja vremenskog prozora i davanja rt-PA široj populaciji koja obolijeva od moždanog udara. Studijom smo imali cilj provjeriti kroz klinička istraživanja i dobiti povratne informacije iz kliničke prakse bazirane na preporukama ECASS III.

Zaključak

Prema preporukama, trombolitički tretman je koristan za pacijente sa moždanim udarom uz prihvatljiv rizik od neželjenih hemoragičnih događaja.

Nepovoljan ishod liječenja hemoragičnih komplikacija imaju ispitanici sa simptomatskim intracerebralnim krvarenjem.

Trombolitička terapija je sigurna ukoliko se radi u specijalizovanim ustanovama, uz poštovanje postojećih kliničkih vodiča koje rade edukovani stručni ljekarski timovi.

Reference

1. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J et al. European Stroke Initiative Executive Committee; EUSI Writing Committee, European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management—update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 (4) 311-337.
<http://dx.doi.org/10.1159/000072554>
PMid:14584488
2. World Health Organization. Global Burden of Stroke. The Atlas of Heart Disease and Stroke.
Available at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf.
3. WHO. “The top 10 causes of death”
4. 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; 333:1581-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
PMid:7477192
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischaemic

- mic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656> PMID:18815396
6. Tanne D, Kasner S, Demchuk A, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine S and the Multicenter rt-PA Stroke Survey Group. Markers of Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy for Acute Ischaemic Stroke in Clinical Practice: The Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-1685. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000012747.53592.6A> PMID:11940547
 7. Rivera-Bou W. Thrombolytic Therapy for Acute Ischaemic Stroke. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/811234-overview#aw2aab6b8>
 8. Vujković Z, Račić D, Miljković S, Djajić V. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Med Pregl* 2012; Volume 65, Issue 1-2; Pages 9-12. <http://dx.doi.org/10.2298/MPNS1202009V> PMID:22452232
 9. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1093-9.
 10. Molina C, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas J, Coscojuela P et al. Thrombolysis-Related Hemorrhagic Infarction: A Marker of Early Reperfusion, Reduced Infarct Size, and Improved Outcome in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke* 2002;33:1551-1556. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000016323.13456.E5> PMID:12052990
 11. Fonarow G, Zhao X, Smith E, Saver J, Reeves M, Bhatt D et al. Door-to-Needle Times for Tissue Plasminogen Activator Administration and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke Before and After a Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2014;311(16):1632-1640. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.3203> PMID:24756513

Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy-eight years of experience from Banjaluka's University Hospital - Stroke unit

ABSTRACT

Introduction. Intravenous thrombolysis with recombinant plasminogen activator is proven to be beneficial for patients with ischaemic stroke. Intracerebral hemorrhage represents the most serious complication of the treatment mentioned.

Aim of this study. The aim of this retrospective study is a detailed analysis of intracranial hemorrhagic complications treated with recombinant tissue plasminogen activator.

Patients and Methods. All intracerebral hemorrhage patients were classified according to the European Cooperative Acute Stroke Study protocol recommendations. A total of 188 patients were treated with thrombolytic therapy. Overall incidence of hemorrhagic complications was 22.3%, while the frequency of intracranial hemorrhagic events was 17%. The incidence of symptomatic intracranial hemorrhage was recorded in 6.9%, and the percentage of deaths after thrombolysis was in 5.3% of patients.

Conclusion. The most common cause of deterioration in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator is the occurrence of parenchymal hematoma type 2. Other forms of intracerebral hemorrhage after thrombolysis did not lead to clinical deteriorations. If existing recommendations are followed, thrombolytic therapy is safe.

Key words: stroke, tissue plasminogen activator, intracranial hemorrhage