

TROMBOLYTICKÁ TERAPIE AKUTNÍHO MOZKOVÉHO INFARKTU

MUDr. David Goldemund, MUDr. Robert Mikulík

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Hlavním cílem trombolytické terapie (TL) je dosáhnout rekanalizace mozkové tepny uzavřené trombem nebo embolem. Standardní terapií akutního mozkového infarktu se stala intravenózní trombolýza v časovém okně do tří hodin. Zaváděny jsou nové postupy, jejichž cílem je zvýšit procento rekanalizací a prodloužit terapeutické okno. Přehled těchto metod a dosavadní výsledky proběhlých studií jsou náplní tohoto textu.

Klíčová slova: akutní mozkový infarkt, trombolýza.

Neurol. pro praxi, 2006; 6: 310–312

V úvodu bude stručně zmíněna standardní, intravenózní trombolýza (IVT) do 3 hodin. Následně bude pozornost věnována intravenózní trombolýze po 3. hodině, intraarteriální a kombinované trombolýze a nakonec bude uveden přehled nových trombolitik.

Intravenózní trombolýza (IVT) do 3 hodin, studie NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)

Koncepce současné akutní terapie mozkového infarktu je postavena na výsledcích několika velkých, randomizovaných studií, které byly publikovány v polovině 90. let.

Studie užívající streptokinázu **MAST-I** (Multicenter Acute Stroke Study Italy), **MAST-E** (Multicenter Acute Stroke Study Europe) a **AST** (Australian Streptokinase Trial) a studie s tkáňovým aktivátorem plasminogenu (r-TPA) a terapeutickým oknem 6 hodin **ECASS** (European Cooperative Acute Stroke Study) a **ECASS II** nebyly úspěšné. Důvodem bylo především dlouhé terapeutické okno, přítomnost rozsáhlých časných známek ischemie na vstupním CT u řady pacientů, nedodržení vstupních kritérií, vysoké dávky trombolitik resp. užití nevhodného trombolitika.

Nejdůležitější je studie **NINDS** (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke r-TPA Stroke Study) s rekombinantním tkáňovým aktivátorem plasminogenu (r-TPA) a časovým oknem 3 hodiny (1). Jedná se o průlomovou studii, která byla provedena v různých typech nemocnic a ze které mimo jiné vyplynulo, že pozitivní účinek r-TPA byl shodně pozorován v podskupinách rozdělených podle věku, vstupní klasifikace iktu, tíže iktu apod., a že nebyly žádné podskupiny, u nichž by tato léčba nebyla účinná, a dále že tato léčba je použitelná v běžné klinické praxi.

Na základě výsledků této studie byla r-TPA schválena k terapii mozkového infarktu v intravenózním podání do 3 hodin od vzniku prvních příznaků v USA (1996), v Evropě a posléze i v České republice

(schválena SUKL v r. 2003, v r. 2004 vydáno závazné stanovisko ČLK).

R-TPA je rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu. Endogenní tkáňový aktivátor plasminogenu je proteáza produkovaná endoteliálními buňkami, která přeměňuje plasminogen na plasmin, a tak vede k fibrinolýze. Poločas r-TPA v plasmě je 3–8 minut a k dosažení trombolýzy je třeba látku podat formou infúze.

NINDS

Ve studii **NINDS** byla do 3 hodin podávána r-TPA v dávce 0,9 mg/kg. Studie ukázala jednoznačně lepší výsledný stav pacientů léčených r-TPA ve srovnání s placebem. Pacienti měli přinejmenším o 30 % větší pravděpodobnost, že nebudou mít žádný deficit nebo budou mít jen minimální postižení. Symptomatická krvácení se vyskytla během prvních 36 hodin u 6,4 % pacientů léčených r-TPA oproti 0,6 % pacientů léčených placebem. Mortalita se po 3 měsících navzdory vyšší incidenci krvácení signifikantně nelišila (17 % r-TPA vs. 21 % placebo).

Hlavním problémem IVT je úzké terapeutické okno, nicméně, jak ukazují zkušenosti ze zahraničí, při dobré organizaci lze do 3 hodin léčit až 30 % nemocných s akutním mozkovým infarktem. V ČR bylo léčené IVT asi 1 % pacientů ze všech mozkových infarktů v roce 2005, což ukazuje na značné rezervy v oblasti organizace péče o pacienty s CMP.

Intravenózní trombolýza (IVT) mezi 3.–6. hodinou

I přes původně neutrální výsledky studií **ECASS I**, **II** a **ATLANTIS** mezi 3.–6. hodinou, post-hoc analýzy ukazují možný prospěch intravenózní r-TPA i v tomto časovém okně. Předpokladem pro podání je normální iniciální CT mozku nebo jen minimální známky ischemie a bezpodmínečně musí být dodržena i další vstupní a selekční kritéria dle **NINDS**.

Studie **ECASS II** (European-Australasian Acute Stroke Study) (5) neukázala větší procento pacientů s žádným nebo minimálním deficitem ve skupině

léčených oproti placebo. Post-hoc analýza ale ukázala, že r-TPA signifikantně snižuje počet invalidních pacientů. Prospěch byl prokázán nejen u pacientů léčených mezi 0.–3. hodinou, ale i mezi 3.–6. hodinou. Metaanalýza studií **ECASS**, **ECASS II** a **NINDS** (7) zahrnující dohromady 2044 pacientů (1 034 r-TPA, 1 010 placebo) opět ukázala statisticky signifikantní efekt r-TPA na snížení počtu invalidních pacientů. Naopak studie **TTAIS** (*Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study*) publikovaná v roce 2000 efekt IVT podané mezi 3.–6. hodinou neprokázala.

V současnosti probíhají studie **ECASS III** a **IST-3**. Studie **ECASS III** s r-TPA podávanou mezi 3.–4,5. hodinou od vzniku mozkového infarktu byla zahájena v roce 2003. Pacienti dostanou buď 0,9 mg/kg r-TPA nebo placebo. Studie **IST-3** (Third International Stroke Trial) byla zahájena v roce 2000, podávána je r-TPA v klasickém dávkování a to do 6 hodin od vzniku iktu.

Jinou cestou než je neselektivní rozšíření terapeutického okna, by mohl v budoucnu být individuální, „na míru šitý“ léčebný plán postavený na možnostech moderních zobrazovacích metod (CT perfúze, MR mismatch).

Intraarteriální trombolýza (IAT)

Hlavní studií, která prokázala efekt intraarteriální trombolýzy je **PROACT II** (4). Studie randomizovala 180 pacientů s uzávěrem arteria cerebri media (ACM) a symptomatologií trvající < 6 hodin. Parciální či kompletní rekanalizace bylo dosaženo u 66 % pacientů léčených prourokinázou oproti 18 % v kontrolní skupině. Dobrého klinického stavu (mRS ≤ 2) po 90 dnech bylo v případě pacientů léčených r-proUK dosaženo ve 40 % případů, v kontrolní skupině v 25 % (p = 0,043). K hemoragické transformaci během 24 hodin došlo u 35 % pacientů léčených r-proUK oproti 13 % v kontrolní skupině, po 10 dnech byl rozdíl již minimální (68 % oproti 57 %) (3).

Vzhledem k tomu, že chybí důkazy o vyšší účinnosti IAT oproti IVT (a to i v případě uzávěrů a. basilaris), zůstává IAT vyhrazena pro léčbu pacientů

s akutním mozkovým infarktem mezi 3.–6. hodinou (výjimku tvoří uzávěry bazilární tepny, kde vzhledem k závažnosti stavu lze trombolýzu provést i po více jak 24 hodinách od vzniku). K IAT můžeme do 3 hodin přistoupit v případě neúspěchu samotné IVT (viz dále kombinovaná trombolýza) a také při léčbě akutních komplikací endovaskulárních zákroků.

Kombinovaná (IV/IA) trombolýza

IV/IA trombolýza kombinuje výhody IVT (rychlé a jednoduché podání) a IAT (kontrola efektu terapie). Do studie **IMS** (International Management of Stroke Trial) bylo zařazeno 80 pacientů s vstupním NIHSS ≥ 10 (National Institute of Health Stroke Scale). Všichni pacienti byli léčeni i. v. r-TPA a v případě angiograficky prokázaného přetrvávajícího uzávěru tepny bylo aplikováno trombolytikum intraarteriálně. Léčba nevedla ke zvýšenému riziku krvácení a parciální nebo kompletní rekanalizace bylo dosaženo v 56 % (1). IMS studie prokázala srovnatelnou bezpečnost kombinovaného podání trombolytika (IVT+IAT) a plně dávkované intravenózní r-TPA. Je nutné připomenout, že v IMS studii bylo průměrné NIHSS 18, což je nejvíce z dosud publikovaných studií (např. ve studii NINDS to bylo 14). Výjimečná byla tato studie i rozsahem a tíží vaskulárního postižení, 35 % pacientů mělo okluzi vnitřní karotidy nezřídka v kombinaci s proximální okluzí ACM (zatímco např. do studie PROACT II byly zařazováni pouze pacienti s M1 a M2 uzávěry). Právě těžce postižení pacienti s tromby ve velkých tepnách se zdají být nejvhodnějšími kandidáty kombinované trombolýzy.

Od roku 2003 probíhá studie **IMS-II**, kde jsou zařazováni pacienti do 3 hodin s NIHSS ≥ 10 . Všichni dostanou r-TPA v dávce 0,6 mg/kg intravenózně během 30 minut, následně bude provedena angiografie a v případě nálezu trombu bude v trombolýze pokračováno lokálně a to bolusem 2 mg a následnou infusí 10 mg/h po dobu 2 hodin (tedy max. dávka IA r-TPA bude 22 mg).

Nová trombolytika

Testována jsou i nová trombolytika, která mají vyšší afinitu k fibrinu a delší poločas. Očekává se od nich vyšší procento rekanalizací a menší riziko krvácivých komplikací. Jedná se o přípravky *Tenecteplase*, *Retepase* a *Desmoteplase*. V probíhajících či již ukončených studiích je jednak srovnávána jejich účinnost a bezpečnost s alteplázou při intravenózním podání do 3 hodin, některé z nich jsou navíc zkoušeny v terapeutickém okně 3–9 hodin.

Desmoteplase

Jedná se o geneticky upravený trombolytický protein ze slin netopýra *Desmodus rotundus*. Účinkuje

obdobně jako r-TPA, ale desmotepláza je aktivována téměř výlučně fibrinem, takže výrazněji neovlivňuje systémovou koagulaci. Předpokládá se, že díky tomu by mohlo být menší riziko ICH i systémových krvácivých komplikací. Oproti r-TPA není neurotoxická a zvažuje se dokonce její neuroprotektivní efekt.

V letech 2002–2004 proběhla studie **DEDAS** (2). Zařazení byly pacienti s infarktem mezi 3.–9. hodinou, NIHSS 4–20, u kterých byla na MRI detekována penumbra (DWI/PWI mismatch). Desmotepláza byla podána bolusově i. v. v dávce 90 nebo 125 ug/kg. Zlepšení klinického stavu bylo pozorováno u 2 z 8 pacientů v placebové větvi (25 %), u 4 ze 14 v případě nízkodávkované desmoteplázy (28,6 %) a u 9 z 15 (60 %) u vysokodávkované desmoteplázy. Ani v jedné skupině nebyl zaznamenán symptomatický ICH.

První výsledky studie **DIAS** byly prezentovány v lednu 2004 (6) a do studie byli zařazení pacienti léčení desmoteplázou mezi 3.–9. hodinou s nálezem penumbry na MRI. Ve skupině léčené desmoteplázou bylo patrné zlepšení reperfuze oproti placebové skupině (47,6 % versus 20 %). Statisticky signifikantní byl tento rozdíl při dávce 90 a 125 ug/kg. Stejně tak výsledný klinický stav po 3 měsících byl závislý na dávce, statisticky signifikantně prospěšná se ukázala léčba s vyšší dávkou desmoteplázy. Riziko symptomatického ICH ve skupinách léčených různou dávkou desmoteplázou bylo mezi 0 a 6,7 %.

V roce 2005 byla zahájena studie **DIAS-2**. Pacienti dostanou buď placebo nebo desmoteplázu v dávce 90 nebo 125 ug/kg.

Tenecteplase (Metalyse)

Jedná se o geneticky mutovanou alteplázu, vzhledem k delšímu poločasu je možné bolusové podání, má vyšší afinitu k fibrinu, přičemž koagulační systém je ovlivněn jen minimálně, současně má vyšší rezistenci k PAI-1.

V roce 2005 byly publikovány výsledky studie **A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke** (4). Vstupní kritéria byla obdobná jako ve studii NINDS, zařazeno bylo celkem 88 pacientů. Klinický výstup po 3 měsících byl obdobný jako u ostatních intravenózních trombolytických studií. Od listopadu 2005 byla zahájena fáze II (**TNK-S2B**), ve které bude porovnávána účinnost jednotlivých dávek se standardní terapií r-TPA.

Retepase (Retavase)

Rekombinantní aktivátor plasminogenu, který má oproti r-TPA delší poločas, což umožňuje bolusové podání. Zatím byly publikovány výsledky pilotní studie s reteplázou podávanou intraarteriálně (8). Aktuálně např. probíhá studie **ROSIE**, kde je intravenózně podávána kombinace reteplázy s abciximabem po 3 hodinách od vzniku iktu.

Shrnutí

Od roku 1995, kdy byla intravenózní r-TPA schválena k terapii akutního mozkového infarktu, došlo k významnému pokroku při hledání dalších léčebných možností. Výsledky většiny výše uvedených studií nestačily z nejrůznějších důvodů k oficiální změně léčebných doporučení. Nicméně řada z uvedených postupů je na špičkových pracovištích zabývajících se léčbou mozkového infarktu ku prospěchu nemocných již rutinně používána.

Přehled trombolytické terapie akutního mozkového infarktu s ohledem na dobu jeho trvání:

0–3 hodiny

- při splnění všeobecně známých kritérií je standardem co nejrychlejší podání **intravenózní r-TPA** v dávce 0,9 mg/kg (10 % bolusově, zbytek v hodinové infuzi, maximální dávka 90 mg)
- nejsou důkazy o vyšší účinnosti IAT oproti IVT
- **kombinovaná trombolýza** má obecně své místo u pacientů do 3 hodin od vzniku mozkového infarktu s těžkým deficitem na podkladě uzávěru velké mozkové tepny (především distální ACI a proximální ACM), kde selhala trombolýza intravenózní. Otázkou zůstává dávkování r-TPA. Dle protokolu studie EMS lze podat intravenózně 0,6 mg/kg a při potvrzeném přetrvávajícím uzávěru tepny dalších max 22 mg intraarteriálně (2 mg bolusově do oblasti trombu). Řada zahraničních pracovišť podává intravenózní trombolýzu v plné dávce a v případě přetrvávajícího uzávěru pokračují intraarteriální aplikací alteplázy či reteplázy event. ještě v kombinaci s Merci katetrem.

3–6 hodin

- pacient může být léčen **intraarteriální trombolýzou**, tento postup připouští platná doporučení AHA i EUSI. K provedení IAT je nutné nezbytné odpovídající přístrojové a personální vybavení. Urokináza není dostupná, proto je na podkladě konsenzu užívána r-TPA. Na zahraničních pracovištích jsou používána i nová trombolytika, především reteplase a desmoteplase.

> 6 hodin

- individualizovaná trombolytická terapie vycházející z perfúzně-difusních poměrů na MR (MR PWI/DWI mismatch). Zatím jde o léčbu založenou na důkazech pocházejících ze studií fáze II – DIAS a DEDAS.

3–8 hodin

- Mechanické způsoby rekanalizace

MUDr. David Goldemund

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: david.goldemund@fnusa.cz

Literatura

1. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35 (4): 904–911.
2. Furlan AJ et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37 (5): 1227–1231.
3. Furlan A et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Jama* 1999; 282 (21): 2003–2011.
4. Hacke W et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363 (9411): 768–774.
5. Hacke W et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352 (9136): 1245–1251.
6. Hacke W et al. 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 (1): 66–73.
7. Hacke W et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 4): 3–14.
8. Qureshi AI et al. Intra-arterial third-generation recombinant tissue plasminogen activator (reteplase) for acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2001; 49 (1): 41–48; discussion 48–50.
9. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (24): 1581–1587.