

TROMBOLIZA INTRAVENOASĂ CU rt-PA ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC: PROFILUL DE EFICIENȚĂ ȘI SIGURANȚĂ LA 40 DE PACIENȚI

Stanislav Groppa – acad. al ASM, prof. univ.^{1,2},

Eremei Zota – conf. univ.^{1,2},

Igor Crivorucica – șeful secției Neurologie Boli Cerebrovasculare²,

Pavel Leahu – medic rezident în Neurologie^{1,2},

Alexandru Matei – medic rezident în Neurologie^{1,2},

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

² IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

E-mail: eremei.zota@usmf.md, GSM: +373 69231805

Rezumat

Această lucrare a fost efectuată cu scopul de evaluare a eficienței și siguranței trombolizei intravenoase sistemice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut. De asemenea ne-am propus determinarea și evaluarea timpului necesar transportării pacientului cu AVC ischemic acut spre departamentul de medicină urgentă din momentul consultului pre-spitalicesc al medicului AMU.

Cuvinte-cheie: tromboliză intravenoasă, rt-PA, accident vascular cerebral ischemic

Summary. Safety and efficacy profile in 40 patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis with rt-PA

Our aim was to assess the efficacy and safety of intravenous thrombolysis with rt-PA in treatment of patients with acute ischemic stroke and compare the results to those provided by the international community. Another goal was to evaluate the management of patients with acute ischemic stroke and the transport time from pre-hospital examination to the emergency ward.

Key words: intravenous thrombolysis, rt-PA, ischemic stroke

Резюме. Профиль безопасности и эффективности внутривенного тромболитика у 40 пациентов с острым ишемическим инсультом

Данная работа была выполнена с целью оценки эффективности и безопасности процедуры системного внутривенного тромболитика у больных с острым ишемическим инсультом. Другая цель состояла в анализе ведения пациентов с острым ишемическим инсультом и времени на транспортировку в отделение скорой помощи.

Ключевые слова: внутривенный тромболитик, rt-PA, ишемический инсульт

Introducere

Accidentul vascular cerebral este o problemă medicală și socială majoră, atât la nivel mondial cât și în Republica Moldova. Potrivit Centrului Național de Management în Sănătate pe parcursul anilor 2000-2014, a existat o creștere continuă a incidenței și prevalenței bolilor cerebrovasculare per 10.000 de locuitori. Incidența generală a crescut de la 20,4 în 2000 la 26,82 în 2014. Prevalența accidentului vascular cerebral în populația generală a ajuns la 199,08 în 2014, comparativ cu 67,0 în 2000. Această dinamică a dus la o creștere a numărului de decese cauzate de accident vascular cerebral în ultimii ani, bolile cerebro-vasculare clasându-se pe locul al doilea în numărul total de decese pe an. Începând cu anul 2005, clinica noastră a folosit tromboliza intravenoasă ca metodă de tratament a pacienților eligibili cu accident vascular cerebral ischemic.

Scopul

Evaluarea eficienței și siguranței trombolizei intravenoase sistemice la pacienții cu accident vascular ischemic acut.

Determinarea și evaluarea timpului necesar transportării pacientului cu AVC ischemic acut spre departamentul de neurologie din momentul consultului pre-spitalicesc al medicului AMU.

Material și metode

Vă prezentăm informația detaliată a 40 de pacienți diagnosticați cu AVC ischemic acut și tratați cu rt-PA intravenos la IMSP Institutul de Medicină Urgentă (Chișinău, Republica Moldova) în perioada 10 noiembrie 2015 – 30 aprilie 2016 la care a fost disponibilă o monitorizare adecvată pe un termen de aproximativ o lună. Criteriile de includere și excludere au fost evaluate conform datelor prezentate în Protocolul Național de management al Accidentului Vascular Cerebral Ischemic. Toți pacienții au fost studiați prospectiv.

Protocolul de tromboliză a fost bazat pe Protocolul Național de management al AVC ischemic, protocoalele publicate de European Stroke Organization, American Heart Association și American Academy of Neurology.

Tromboliza intravenoasă a fost efectuată cu rt-PA IV în doză 0.9 mg/kg (10% din doză fiind administrată în bolus, restul dozei în perfuzie IV timp de o oră prin intermediul pompei intravenoase automate), doză maximă 90 mg.

Datele specifice înregistrate pentru fiecare pacient tratat cu rt-PA au fost: timpul de la debutul simptomelor; timpul până la sosire în departamentul de urgență (DMU); timpul până la examinarea prin CT cerebral; timpul până la administrarea rt-PA; prezența ocluziei arterelor intracerebrale înainte și după administrarea

rt-PA și corelarea recanalizării vasului intracerebral cu scorul NIHSS; prezența hemoragiei intracerebrale simptomatice și asimptomatice la examinările ulterioare prin CT cerebral la 24 de ore și la a 30-a zi post-tratament cu rt-PA; durata de tratament în secția Terapie Intensivă STROKE; durata spitalizării; mRS la internare și la a 30-a zi.

Toți pacienții au fost examinați riguros atât clinic cât și paraclinic prin aprecierea deficitului neurologic conform scalei NIHSS, CT cerebral, CT angiografie cerebrală, ECG, au fost evaluați factorii de risc implicați, prelevate probele de sânge (hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui, INR, TTPa). De asemenea pacienții au fost evaluați după scala Rankin modificată (mRs) apreciind starea funcțională a pacienților până la apariția simptomelor AVC, iar cei care au acumulat 2 sau mai multe puncte nu au fost eligibili pentru tratament trombolitic.

Prealabil tratamentului, s-a discutat cu toți pacienții și/sau rudele acestora despre beneficiile potențiale și riscurile posibile ale trombolizei intravenoase și a fost obținut consimțământul informat la procedură.

Toți pacienții au avut imagini CT și angio-CT efectuate pretratament care au fost analizate de medic neurolog și imagist calificați. CT cerebral și CT angiografia au fost repetate după 24 de ore de la administrarea rt-PA.

Administrarea aspirinei, heparinei, heparinelor cu masă moleculară mică a fost sistată în primele 24 ore după perfuzia cu rt-PA la toți pacienții.

Evaluarea clinică s-a efectuat intensiv în primele 24 ore, apoi la 48 și 72 de ore și ulterior la 30 de zile de la tromboliza intravenoasă (monitorizarea semnelor vitale, examinare clinică și neurologică, scorul NIHSS, ECG seriate, probe sanguine și urogramă). S-a notat și utilizarea Aspirinei, Clopidogrelului, Heparinei nefracționate și heparinelor cu masă moleculară mică.

Subtipurile de AVC au fost clasificate utilizând criteriile TOAST:

1. Ateroscleroza arterelor magistrale
2. Cardioembolism
3. Ocluzia unui vas mic
4. AVC din cauza altor etiologii determinate
5. AVC de etiologie nedeterminată

Toți cei 40 de pacienți au fost monitorizați clinic și paraclinic pe parcursul tratamentului în staționar. Pacienții fără complicații fatale au fost evaluați ulterior la a 30-a zi, fiind investigați prin CT, NIHSS, mRS, analize de laborator.

Rezultate

Patruzeci de pacienți au primit rt-PA intravenos pentru tratamentul AVC acut ischemic în perioada 10 noiembrie 2015 – 30 aprilie 2016. Numărul total de

pacienți cu suspjecție la AVC în această perioadă a fost de 452. Numărul total de pacienți cu AVC ischemic – 375, iar numărul total de pacienți cu AVC hemoragic – 49, dintre care 5 pacienți au avut hemoragie subarahnoidiană, iar 44 - hemoragie intracerebrală. În 28 de cazuri diagnosticul de AVC a fost infirmat. Cele mai frecvente motive de excludere a terapiei trombolitice au fost: depășirea ferestrei terapeutice (73%); Hemoragia intracerebrală (10.8%); Simptome minore și rapid regresive (9.2%); Simptomele unui AVC masiv (7%). Din numărul total de pacienți eligibili pentru tratament cu rt-PA – 3 pacienți au refuzat efectuarea trombolizei intravenoase. Astfel, lotul de pacienți supuși trombolizei intravenoase a fost format din 40 pacienți. Caracteristica lotului precum și ponderea patologiilor asociate este prezentată în **tab. 1**.

Tabelul 1

Caracteristica lotului

Vârsta medie	62 ± 9.17 de ani *
Sex	21 bărbați / 19 femei
Hipertensiune arterială	36 (90%)
Diabet zaharat	6 (15%)
Hipercolesterolemie	21 (52.5%)
Fibrilație atrială	21 (52.5%)
Insuficiență cardiacă	17 (42.5%)
Cardiopatie ischemică	13 (32.5%)
AVC anterior	3 (7.5%)
Tabagism	3 (7.5%)
NIHSS pre-tratament	11.6 puncte (6-18)
*DS (Deviație standard)	

Durata medie de timp necesară transportării pacientului spre Departamentul de Urgență a fost de 90 ± 45.2 min. Timpul mediu necesar pentru efectuarea CT cerebral a fost 47.45 ± 18.1 min; timpul mediu pînă la perfuzia cu rt-PA din momentul înregistrării în DMU a fost de 114.6 ± 29.7 min.

Semne de ocluzie a arterelor cerebrale magistrale au fost evidențiate în 20 de cazuri (50%), scorul NIHSS mediu la internare la acești pacienți fiind de 14 puncte.

Semne de recanalizare după administrarea rt-PA au fost observate la 12 pacienți (60% din cei cu ocluzie). Scorul NIHSS mediu la a 30-a zi la acești pacienți a fost de 7 puncte. Doi pacienți la care s-au observat semne de recanalizare după rt-PA au decedat, ambii din cauza transformării hemoragice simptomatice fatale. La pacienții cu ocluzie de arteră cerebrală magistrală la care vasul nu s-a recanalizat, scorul NIHSS mediu a fost de 6 puncte la a 30-a zi. Doi pacienți au decedat, unul de insuficiență renală și altul de AVC ischemic masiv.

La CT cerebral repetat la 24 ore semne certe de AVC ischemic au fost depistate la 31(77.5%) paci-

enți, iar la 9 (22.5%) pacienți nu au fost determinate modificări densitometrice cerebrale.

Transformări hemoragice au fost depistate la 5 pacienți (12.5%), dintre care simptomatice au fost la 3 pacienți (7.5%). La 2 dintre pacienții cu hemoragii intracerebrale simptomatice acestea au fost fatale, constituind cauza decesului.

Durata medie de tratament a pacienților în secția Terapie Intensivă Stroke a fost de 3.6 ± 4.4 zile (1-24 zile) în timp ce durata medie de spitalizare a fost de 10.9 ± 5.8 zile (3-26 zile).

Pe parcursul monitorizării pacienții supuși trombolizei intravenoase au urmat tratament concomitent cu anumite tipuri de medicamente specificate în **tab. 2**.

Tabelul 2

Tratamentul concomitent la pacienții tratați cu r-tPA intravenos

Tratament antihipertensiv	36 de pacienți (90%)
Tratament antiagregant (Aspirină)	35 de pacienți (87.5%)
Tratament anticoagulant	11 pacienți (27.5%)

Ameliorarea majoră (≥ 8 puncte) a scorului NIHSS sau dispariția completă a deficitului neurologic la 72 de ore care s-a menținut până la a 30-a zi a fost observată la 15 pacienți (37.5%) în mediu cu 10 puncte.

Scorul NIHSS mediu la spitalizare a fost 12 puncte, iar mRS mediu înaintea apariției simptomelor AVC a fost 0 puncte. După 30 zile scorul NIHSS mediu a fost 4 puncte și mRS mediu 1.

În total au decedat 5 pacienți (12,5%) cu scorul NIHSS mediu la spitalizare – 15 puncte (9 - 18). Scorul NIHSS mediu la 24, 48 și 72 de ore a fost respectiv 20 puncte, 22 puncte și 24 puncte.

Timpul de la debutul AVC până la deces a fost în mediu 11 zile (6 – 24). Cauzele de deces au fost: insuficiența renală, insuficiența poliorganică, edem cerebral malign, hemoragia intracerebrală fatală, AVC repetat ischemic în trunchiul cerebral.

Discuții

În pofida demonstrării beneficiilor tratamentului cu rt-PA intravenos de către cercetarea NINDS încă în anul 1995, această formă de terapie a fost relativ insuficient utilizată în țările în curs de dezvoltare. Precauția față de tromboliza intravenoasă la pacienții cu AVC ischemic acut a fost motivată de câțiva factori: întârzierea sosirii pacienților în Departamentul de Medicină Urgentă (DMU), resursele limitate, ignoranța sau neîncrederea neurologilor asupra acestei forme de tratament și teama de complicațiile serioase induse de rt-PA.

În acest studiu, eficiența trombolizei intravenoase cu rt-PA a fost evaluată prin intermediul următorilor

parametri: ameliorarea scorului NIHSS la 24 de ore și la 30 zile (± 5 zile), scorul mRS la 30 zile (± 5 zile), rata recanalizării arteriale la CT-angiografie repetată la 24 ore, rata pacienților care nu au prezentat modificări densitometrice cu caracter ischemic la examinările repetate prin CT cerebral, durata medie de spitalizare.

Ameliorarea semnificativă a scorului NIHSS (4 puncte și mai mult) la 24 de ore s-a observat la 65% din pacienți, iar la 30 zile la 77.5% pacienți. Ameliorare majoră NIHSS (8 puncte și mai mult) sau dispariția completă a deficitului neurologic a fost prezentă la 37.5% la sfârșitul monitorizării. Cel mai mult au beneficiat pacienții cu AVC cardioembolic și ocluzia unui vas mic. Cel mai nefavorabil au evaluat pacienții cu AVC cauzat de ateroscleroza arterelor cerebrale magistrale. Rezultat favorabil conform scorului NIHSS (NIHSS ≤ 1) la 30 de zile a fost remarcat la 52.5% din pacienți, iar studiul NINDS a raportat asemenea rezultat favorabil la 31% din pacienți după 3 luni de la administrarea rt-PA.

La a 30-a zi (± 5 zile), 60% din pacienți au acumulat un scor ≤ 1 conform scalei Rankin modificate (mRS) ceea ce semnifică ca acești pacienți s-au prezentat fără dizabilitate sau cu simptome minore după 30 de zile de la administrarea r-tPA IV. Studiul NINDS raportează un asemenea rezultat favorabil la 39% din pacienți după 3 luni de monitorizare.

Recanalizarea arterelor cerebrale la CT angiografie repetată la 24 de ore a fost observată la 60% din pacienții care au prezentat ocluzie înaintea trombolizei. De remarcat că ambele categorii de pacienți cu semne de ocluzie a arterelor cerebrale (cu sau fără de recanalizare la 24 de ore) au demonstrat o ameliorare a scorului NIHSS la a 30-a zi în măsură similară, iar recanalizarea nu a demonstrat o corelare cu scorul NIHSS.

La din 22.5% din pacienți nu au fost observate modificări densitometrice cu caracter ischemic la examinările repetate prin CT la 24 de ore și la 30 de zile.

Durata medie de spitalizare a pacienților care au beneficiat de tromboliza IV (87.5%) a constituit 11 ± 5.8 zile.

În acest studiu, hemoragii intracerebrale la 24 ore de la administrarea rt-PA au fost depistate la 5 pacienți (12.5%) dintre care simptomatice au fost la 3 pacienți (7.5%). La 2 pacienți (5%) hemoragiile intracerebrale au fost fatale, constituind cauza decesului. Conform rezultatelor studiului NINDS din 1995, hemoragia intracerebrală la 36 de ore de la administrarea intravenoasă a rt-PA s-a dezvoltat la 10.75% din pacienți, dintre care hemoragia intracerebrală a fost simptomatică la 6.4% și fatală la 2.9%. Luând în considerație faptul că lotul acestui studiu a

fost format din 40 de pacienți și ponderea procentuală atribuită unui pacient a constituit 2.5% concludem că ratele hemoragiei intracerebrale per total cât și celor simptomatice și fatale sunt similare celor raportate de studiul NINDS.

Tromboliza intravenoasă a fost implementată în Republica Moldova în anul 2005 la Institutul de Medicină Urgentă. Din 2005 până în 2015 în clinica noastră au fost efectuate circa 100 de trombolize intravenoase cu rt-PA. Aproximativ 10 pacienți trombolizați pe an. Efectuând în toamna-iarna 2015 campanii de înștiințare și educare a personalului Asistenței Medicale Urgente prin conferințe practico-științifice; a populației prin mijloace mass media inclusiv radio și TV, am reușit să efectuăm timp de 5 luni 40 de trombolize intravenoase ceea ce constituie circa 8 trombolize pe lună. Astfel procentul pacienților trombolizați din cei internați ridicându-se de la 1% la 10,7%, scopul fiind 15-20%.

Siguranța metodei constă în respectarea strictă a protocolului de tratament trombolitic a pacientului cu AVC ischemic acut care permite să reducă rata insucceselor și complicațiilor majore.

Teren de îmbunătățire și de studiere constituie acțiunile personalului medical la etapa prespital și DMU. Noi am obținut un timp mediu de efectuare a CT cerebral de la internare de $47,45 \pm 18.1$ min, ceea ce considerăm ca fiind nesatisfăcător. Durata medie a drumului până la DMU fiind 90 minute. Timpul mediu de la internare până la infuzia de rt-PA a fost de $114,6 \pm 29.7$ min, un indicator care trebuie îmbunătățit.

Concluzii

- Tratamentul cu rt-PA intravenos a demonstrat un beneficiu esențial pentru pacienții selecți cu ischemie cerebrală acută în primele 4.5 ore de la debut reducând dependența funcțională la 30 de zile.
- Răspunsul la tratamentul trombolitic este puțin influențat de vârsta sau sexul pacientului.
- În urma trombolizei intravenoase cu rt-PA cel mai mare beneficiu a fost înregistrat la pacienții cu AVC cardioembolic și cei cu ocluzia unui vas mic. O eficacitate mai puțin evidentă a fost observată la pacienții cu ateroscleroza vaselor cerebrale magistrale.
- Complicația de bază a tratamentului trombolitic este reprezentată de hemoragia intracerebrală simptomatică / fatală ceea ce impune selecția riguroasă a pacienților și respectarea strictă a protocoalelor de tromboliză intravenoasă cu rt-PA.
- Cei mai frecvenți factori de risc asociați cu AVC ischemic acut au fost: hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, hipercolesterolemia.
- Majoritatea pacienților cu AVC ischemic acut nu beneficiază de tratament trombolitic din cau-

za adresabilității tardive cu depășirea timpului ferestrei terapeutice. Toate eforturile trebuie consolidate pentru transportarea pacienților cu AVC în timp util la spitalul specializat și minimalizarea întârzierilor intraspitalicești pentru efectuarea trombolizei intravenoase cât mai precoce și sporirea ratei pacienților tratați cu rt-PA intravenos.

Bibliografie

1. Chen CH, Tang SC, Tsai LK, Hsieh MJ, Yeh SJ, Huang KY, Jeng JS. Stroke Code Improves Intravenous Thrombolysis Administration in Acute Ischemic Stroke, *PLoS One*. 2014;9(8):e104862.
2. De Silva DA, Ebinger M, Davis SM. Gender issues in acute stroke thrombolysis, *J Clin Neurosci*. 2009 Apr;16(4):501-4.
3. Eriksson M, Jonsson F, Appelros P, Asberg KH, Norrving B, Stegmayr B, Terént A, Asplund K, Riks-Stroke Collaboration. Dissemination of Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Across a Nation, *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1115-22.
4. Forster A, Gass A, Kern R, Wolf EM, Ottomeyer C, Zohsel K, et al. Gender differences in acute ischemic stroke, *Stroke*. 2009;40:2428-2432.
5. Gall SL, Donnan G, Dewey HM, et al. Sex differences in presentation, severity and management of stroke in a population-based study, *Neurology*. 2010 Mar 23;74(12):975-81.
6. Garbusinski JM, van der Sande M, Bartholome EJ, Dramaix M, Gaye A, Coleman R, Nyan OA, Walker RW, McAdam KP, Walraven GE. Stroke presentation and outcome in developing countries a prospective study in the Gambia, *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1388-93.
7. Groppa S, Zota E, Cernobrov D, Reperfusion strategies in acute ischemic stroke, *Archives of the Balkan Medical Union*. 03/2013;48(3):210-212.
8. Groppa S, Zota E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale, *Akademos*. 07/2008;3(10):70-74.
9. Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J, Carlos Arnaiz, Cabrejo L, Tarik S, Guidoux C, et al. Outcomes of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy According to Gender, a clinical registry study and systematic review, *Stroke JAHA*. 2009;40:2104-2110.
10. Padma MV, Singh MB, Bhatia R, Srivastava A, Tripathy M, Shukla G, Goyal V, Singh S, Prasad K, Behari M. Hyperacute thrombolysis with IV rtPA of acute ischemic stroke: Efficacy and safety profile of patients at a tertiary referral center in a developing country, *Neurol India*. 2007;55(1):46-9.
11. Reeves JM, Bhatt A, Jajou P, Brown M, Lisabeth L, et al. Sex differences in the use of intravenous rt-PA thrombolysis treatment for acute ischemic stroke, *Stroke*. 2009 May;40(5):1743-9.
12. Reeves JM, Wilkins T, Lisabeth LD, Shwamm LH. Thrombolysis treatment for acute stroke: issues of efficacy and utilization in women, *Womens Health (Lond)*. 2011 May; 7(3):383-90.
13. Saposnik G, Di Legge S, Webster F, Hachinski V. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke, *Neurology*. 2005;65(8):1169-74.
14. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke, *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.