

ПРВА ИСКУСТВА У ПРИМЕНИ ТРОМБОЛИЗЕ У ЛЕЧЕЊУ МОЖДАНОГ УДАРА У СРБИЈИ

Дејана ЈОВАНОВИЋ, Љиљана БЕСЛАЋ-БУМБАШИРЕВИЋ, Владимир КОСТИЋ

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Примена тромболизе у прва три сата од настанка симптома исхемијског možданог удара значајно побољшава његов исход. У Сједињеним Америчким Државама ова врста терапије се примењује од 1997, а у већини земаља Европе од 2002. године. Прва тромболиза у лечењу исхемијског možданог удара у Србији изведена је фебруара 2006. године.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу прва искуства у примени интравенске тромболизе у лечењу болесника с акутним исхемијским možданим ударом и да се ови резултати упореде с резултатима других клиничких студија.

Метод рада У испитивање су укључени болесници с акутним исхемијским možданим ударом који су од 24. фебруара до 26. октобра 2006. године лечени интравенском тромболизом на Одељењу ургентне неурологије Института за неурологију Клиничког центра Србије у Београду. Код сваког болесника је забележено време настанка симптома, првог неуролошког прегледа, време компјутеризоване томографије (СТ) и почетка лечења. Рани знаци исхемије на СТ налазу главе су степеновани према скору ASPECTS, степен неуролошког дефицита је одређиван скалом NIHSS, док је функционални исход болесника процењен модификованом Ранкиновом (Rankin) скалом (mRS).

Резултати Током осам месеци лечења тромболиза је примењена код 12 болесника старости између 18 и 66 година, од којих је 75% било млађе од 55 година. Медијана времена од настанка исхемијског možданог удара до доласка у болницу била је 57,5 минута, а до примене терапије 155 минута. Рани знаци исхемије на СТ налазу главе уочени су код 10 болесника са медијаном скору ASPECTS од 9. Медијана пријемног NIHSS скору била је 16,5 бодова, али се она смањила у прва 24 часа од тромболизе за више од пет бодова код 58% болесника. Симптоматско интрацеребрално крварење је забележено код једне болеснице. У првих 30 дана од настанка исхемијског možданог удара 42% болесника је било без значајне онеспособљености (mRS≤1), док је код само два болесника забележена тешка онеспособљеност. Један болесник је умро са знацима инсуфицијенције срца.

Закључак Иако је истраживање обухватило мали број болесника, утисак је да су ефекти тромболизе у сагласности с резултатима објављеним у западним земљама. Посебност ове серије болесника је у томе што је тромболиза примењена код веома младих људи.

Кључне речи: исхемијски možдани удар; интравенска тромболиза; исход; Србија

УВОД

Први пут је 1995. године у студији NINDS [1] показано да реканализација оклудиране церебралне артерије применом рекомбинантног ткивног активатора плазминогена (rtPA) у прва три сата од почетка болести значајно побољшава исход акутног исхемијског možданог удара (ИМУ). Време од три сата, током којег терапија остварује највећи ефекат, означено је као „терапијски прозор”, тј. период када лек може спасити неуроне пенумбре у којој ирверзибилне исхемијске промене још нису наступиле. Откриће да постоји могућност отварања запушеног крвног суда и, самим тим, лечења ИМУ имало је велики значај, будући да је реч о болести која је врло високог степена морталитета и која је најчешћи узрок трајног инвалидитета одраслих особа. Међутим, осим овог повољног ефекта, тромболитичка терапија може да буде узрок и тешких компликација, као што је интракранијално крварење, које је чак код око 3% болесника који су примили rtPA фатално [2]. Да би се спречиле ове компликације, лек се мора примењивати по строго дефинисаном протоколу, уз поштовање индикација и контраиндикација и обавезну рану примену дијагностичких поступака, као што су компјутеризована томографија (СТ) главе, ЕКГ и лабораторијске анализе крви. Ве-

ома је важно да тромболизу примењује добро обучено особље у специјализованим јединицама за možдани удар, где постоји двадесетчетворочасовни надзор виталних функција за сваког појединачног болесника. Оваква организација и кратак терапијски прозор, у оквиру којег болесник треба да препозна симптоме болести и да се јави служби хитне медицинске помоћи, која ће га превести у установу која има услове за примену тромболитичке терапије, узрок су што ову врсту лечења добија у просеку 1-5% болесника чак и у развијеним земљама света [2-4].

Србија је земља у којој је možдани удар 2000. године био први узрок скраћења животног века код жена и други код мушкараца, односно први узрок смрти у болничким условима 2001. године [5]. Засада нема података о инциденцији ИМУ у Србији, али, као и у другим источноевропским земљама, процењује се да је знатно виша него у западним [6]. Ово је био разлог да се 2004. године напише водич за лечење акутног исхемијског možданог удара, а да се почетком 2005. отвори прва специјализована јединица за možдани удар на Одељењу ургентне неурологије Института за неурологију Клиничког центра Србије у Београду. Прва тромболиза у акутном ИМУ у Србији изведена је управо у овој јединици фебруара 2006. године и отада се редовно примењује у лечењу болесника с ИМУ.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу прва искуства с интравенском применом *rtPA* у лечењу болесника с акутним ИМУ, те да се резултати истраживања упореде с резултатима других клиничких студија.

МЕТОД РАДА

У испитивање су укључени болесници с акутним ИМУ који су од 24. фебруара до 26. октобра 2006. године лечени интравенском применом *rtPA* на Одељењу ургентне неурологије Института за неурологију Клиничког центра Србије у Београду. Код свих испитаника симптоми акутног ИМУ су се јавили током периода краћег од три сата до примене терапије, а прегледом главе компјутеризованом томографијом (СТ) искључени су интракранијално крварење, односно други могући узроци акутног фокалног неуролошког дефицита. Примена *rtPA* изведена је према индикацијама и контраиндикацијама које су наведене у водичима Америчког удружења за мождани удар [7], Европске иницијативе за мождани удар [8] и Националног водича за акутни исхемијски мождани удар Министарства здравља Републике Србије [9].

Према постојећој протоколарној листи, за сваког болесника забележене су и искључене контраиндикације за примену *rtPA* (Додатак 1). Поред уобичајених контраиндикација везаних за поремећаје коагулације, скорашња крварења из гастроинтестиналног или урогениталног тракта или хируршке интервенције, од ове терапије се одустајало и уколико је болесник иницијално доживео конвулзивни напад, када су на налазу СТ уочени знаци екстензивне исхемијске лезије, када се неуролошки дефицит брзо поправљао или је болесник имао сувише благ, односно сувише тежак неуролошки дефицит мерен скалом *NIHSS* (*National Institutes of Health Stroke Scale*). Ако је артеријски притисак био већи од 180/110 mm Hg, покушало се са његовом корекцијом блажим антихипертензивним лековима, али ако је за његово одржавање испод ових вредности била потребна агресивна антихипертензивна терапија, тромболиза није примењена. Пре примене терапије код свих болесника је урађена анализа крвне слике са тромбоцитима и одређени су гликемија и парцијално тромбoplastинско (*PTT*) и протромбинско време (*PT*). По постављању индикација и елиминацији контраиндикација за примену тромболизе, са болесником и члановима његове породице се разговарало о ефикасности и ризицима ове терапије и од њих је тражен писани пристанак за њену примену. Алтеплаза (*Actylise*[®], *Boehringer Ingelheim*) је примењена у дози од 0,9 mg/kg телесне тежине, од чега 10% иницијално у виду интравенског болуса, а потом остатак у континуираној интравенској инфузији током једног сата. Током даљег лечења болесници су надгледани и лечени у складу с препорукама Националног водича за акутни ИМУ [9].

Сваки болесник је клинички и дијагностички проспективно надгледан, а сви подаци бележени су у унапред осмишљен протокол који предвиђа прикупљање свих релевантних информација везаних за ову терапију. Поред уобичајених демографских података, прецизно су бележени подаци везани за време настанка ИМУ, време првог неуролошког прегледа, СТ прегледа и време почетка примене *rtPA*. Неуролошки налаз је мерен скалом *NIHSS* по доласку болесника у болницу, непосредно пре примене *rtPA*, после 12 часова, после 24 часа, после седам дана, при отпусту и после око три месеца. Функционални статус болесника процењиван је помоћу модификоване Ранкинове (*Rankin*) скале (*mRS*) после седам дана, при отпусту и после три месеца, а планира се његово бележење и после једне године од настанка ИМУ. Функционалан статус болесника процењиван је контролним прегледима болесника у заказаном термину, а ретко телефонским путем ако преглед није био могућ.

Сваком болеснику је, поред иницијалног, урађен још најмање један СТ преглед главе после два до четири дана. Посебна пажња је посвећена уочавању раних знакова исхемије и они су квантификовани скором *ASPECTS* (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) [10]. Болесници код којих су постојали знаци захваћености више од 33% васкуларне територије артерије церебри медије или код којих је *ASPECTS* био мањи од 7 нису примали *rtPA*. Хеморагијска трансформација инфаркта процењивана је класификацијом *ECASS* (*European Cooperative Acute Stroke Study*) на хеморагијске инфаркте тип 1 и тип 2 и паренхимске хематоме 1 и 2 [11]. Хипердензни знак артеријске тромбозе није се сматрао контраиндикацијом за примену *rtPA*. Бележене су и све манипулације и компликације током и после лечења, као и евентуалне истовремене и накнадне терапијске интервенције.

Протокол надгледања болесника који су примали *rtPA* предвиђа и извођење магнетне резонанције (*MR*) главе, *MR* ангиографије, колор дуплекс (*Color Duplex*) ултразвучног (*CDU*) прегледа вратних крвних судова и транскранијални доплер (*TCD*) кад год је то могуће. Сви СТ и *MR* снимци су дигитализовани и сачувани у одговарајућој бази података ради накнадних прегледа. Рађени су и други дијагностички поступци којима се потврђују постојећи фактори ризика и узрок актуелног ИМУ. Узроци ИМУ су класификовани према класификацији *TOAST* [12].

Негативним ефектима примене *rtPA* сматрали су се симптоматско интракранијално крварење и тешко системско крварење. Под симптоматским интракранијалним крварењем подразумевало се постојање крви на контролном СТ прегледу које је било удружено с погоршањем неуролошког дефицита за четири јединице или више према скору *NIHSS* током првих 36 сати од примене *rtPA*. Под асимптоматским интракранијалним крварењима подразумевала су се крварења која нису била удружена с погоршањем неуролошког статуса болесника. Тешка системска крваре-

**PROTOKOL ZA PRIMENU
IV rTPA U AKUTNOM IMU**
**KCS, Institut za neurologiju – Urgentni centar
URGENTNA NEUROLOGIJA
JEDINICA ZA MOŽDANI UDAR**


BROJ IST. BOLESTI _____ / _____ DATUM I ČAS ___/___/200__ u ___h___min

Lekar _____ Nadležna sestra _____

PREZIME (Ime roditelja) i IME _____

Datum rođenja ___/___/____. Adresa _____

 Prisutan član porodice ili srodnik _____ Ime i prezime _____
 Adresa _____ Telefon (mob) _____

Tačno vreme nastanka IMU _____

Prvi pregled: Vreme _____ NIHSS _____ GCS _____ AP _____ P _____ tt° _____

Kontrolni pregled pre davanja rTPA: Vreme _____ NIHSS _____ GCS _____ AP _____

CT nalaz _____ Vreme izvođenja CT _____

SPROVEDENI POSTUPCI

- Plasirane dve venske linije i uključen 0,9% NaCl 50 ml/h
- Uzeti uzorak krvi za krvnu grupu, KKS, TR, PT, PTT, GI
- Zabрана uzimanja hrane i vode per os
- Uradjen EKG
- Naloženo merenje vitalnih funkcija i neurološki pregled na 15 min tokom 2h
- Dati 0,9 mg/kg rTPA, max 90 mg: 10% IV bolus tokom 1 min, ostatak u IV INF tokom 1h**

 TT _____ Ukupna doza _____
 Vreme započinjanja rTPA _____

- Naložena zabрана davanja ASA, drugih antiagregacionih i antikoagulantnih lekova
- Naložena provera mesta prethodnih venepunkcija, izgled urina, stolice, ispljuvka i drugih sekreta na prisustvo krvi
- Ništa per os sem lekova u prvih 24 sata
- Naloženo odlaganje plasiranja NGS, CVK, arterijskih ili punkcija velikih vena za 24h

Obavljen razgovor sa bolesnikom i/ili njegovom porodicom o rizicima davanja rTPA i potpisana informaciona saglasnost

Dr. _____

KRITERIJUMI ZA DAVANJE rTPA

(sve kućice moraju biti čekirane)

- Starost > 18 g
- Vreme od nastanka simptoma IMU < 3h
- Perzistentan deficit
- NIHSS > 4 i < 22
- CT negativan za krvavljenje ili veliki IMU
- Negativni simptomi SAH
- Nije bilo ranije intrakranijalne hemoragije
- Nije bilo konvulzija kao inicijalnog simptoma
- Nije bilo MU ili traume glave u prethodnih 3 mes
- Nije bilo akutnog infarkta srca u prethodnih 3 mes
- Nije bilo GIT ili UG krvavljenja u prethodnih 21 dan
- Nije bilo većih op.intervencija u prethodnih 14 dana
- Nije bilo art. punkcija na mestu koje nije dostupno kompresiji u prethodnih 7 dana
- Nije bilo lumbalne punkcije u prethodnih 7 dana
- Trudnoća se negira
- Sis AP < 185 mmHg i DijAP < 110 mmHg
- Nije na agresivnoj antihipertenzivnoj terapiji
- Nije dobijao niskomolekularne heparine u toku prethodnih 48 sati
- Aktuelno ne uzima peroralne antikoagulanse

Laboratorija

- PTT < 50 sec
- PV INR < 1,7
- Broj trombocita > 100000/mm³
- Glikemija > 2,7 mmol/l i < 22,2 mmol/l

ња су била она која витално угрожавају болесника, која су удружена са смањењем хемоглобина од 50 g/l или више или захтевају две јединице концентрованих еритроцита или више њих.

Прикупљање података према овом протоколу одобрили су колегијум и директор Института за неурологију Клиничког центра Србије, а како је реч о опсервационој студији с анонимним подацима већ забележеног и одобреног терапијског поступка, није се захтевало одобрење надлежног етичког комитета. Подаци добијени протоколом су унесени у формирану компјутерску базу података и статистички обрађени помоћу програма SPSS 13.0. Резултати су приказани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Током осам месеци код 12 болесника с акутним ИМУ примењена је интравенска *rtPA*, што чини 7,3% свих болесника који су лечени на Одељењу ургентне неурологије Института за неурологију КЦС с овом дијагнозом. Основне демографске и клиничке одлике болесника дате су у табели 1.

Болесници који су примили тромболизу били су стари између 18 и 66 година; 75% њих било је млађе од 55 година, а чак пет је имало мање од 45 година. Сем пушења, други фактори ризика за ИМУ су били ретки. Ниједан испитаник није боловао од шећерне болести, нити је навео податак о раније прележаном ИМУ. Код једног болесника је дијагностикована хиперхолестеролемија, код три је утврђен повишен ниво триглицерида, а код пет испитаника су забележене снижене вредности *HDL*-холестерола. Код 11 болесника је био захваћен слив главних грана каротидног слива, док је најчешћи узрок била емболизација, и то у склопу атријалне фибрилације с апсолутном аритмијом комора код четири испитаника, односно у склопу атријалне септалне анеуризме с атријалним септалним оштећењем код једне болеснице.

Пажљивом анализом првих СТ снимака код 10 болесника су уочени рани знаци исхемије у виду благо фокално заравњених сулкуса или дискретног хиподензитета у пределу базалних ганглија. Међутим, медијана *ASPECTS* скорa била је 9, с тим да је само код једног болесника била 7. Код три испитаника уочен је хипердензни знак медије, а код једног хипердензни знак артерије церебри постериор.

ТАБЕЛА 1. Основне одлике испитаника наше студије код којих је примењена тромболиза у поређењу са другим студијама.
TABLE 1. Baseline characteristics of our patients who received thrombolysis comparing to other studies.

Параметар Parameter	Наша студија Our study	GSDB [3]	CASES [13]
Број испитаника Number of patients	12	250	1135
Просечна старост (године) Mean age (years)	44.5	64	73
Мушкарци (%) Men (%)	33	60	55
Хипертензија (%) Hypertension (%)	33	59	51
Атријална фибрилација (%) Atrial fibrillation (%)	33	NA	22
Пушење (%) Smoking (%)	58	34	NA
Претходна антиагрегациона терапија (%) Previous antiplatelet therapy (%)	8	24	NA
Васкуларна територија (%) [4] Vascular area (%) [4]	TACS	25	27
	PACS	67	63
	POCS	8	4
	Лакунарни синдром Lacune	–	6
Етиологија (%) [12] Etiology (%) [12]	Атеросклероза великих артерија Long artery atherosclerosis	8	18
	Болест малих артерија Small artery disease	–	2
	Емболизација Embolism	42	44
	Други узроци Other causes	17	3
	Вишеструки узроци Multiple causes	8	6
	Непозната Unknown	25	28

TACS – тотални anteriорни циркулациони синдром; PACS – парцијални anteriорни циркулациони синдром; POCS – постериорни циркулациони синдром; NA – недоступно за анализу

TACS – total anterior circulatory syndrome; PACS – partial anterior circulatory syndrome; POCS – posterior circulatory syndrome; NA – not available

ТАБЕЛА 2. Губитак времена до примене тромболизе у поређењу са другим студијама.
TABLE 2. Time consumption until thrombolysis comparing to other studies.

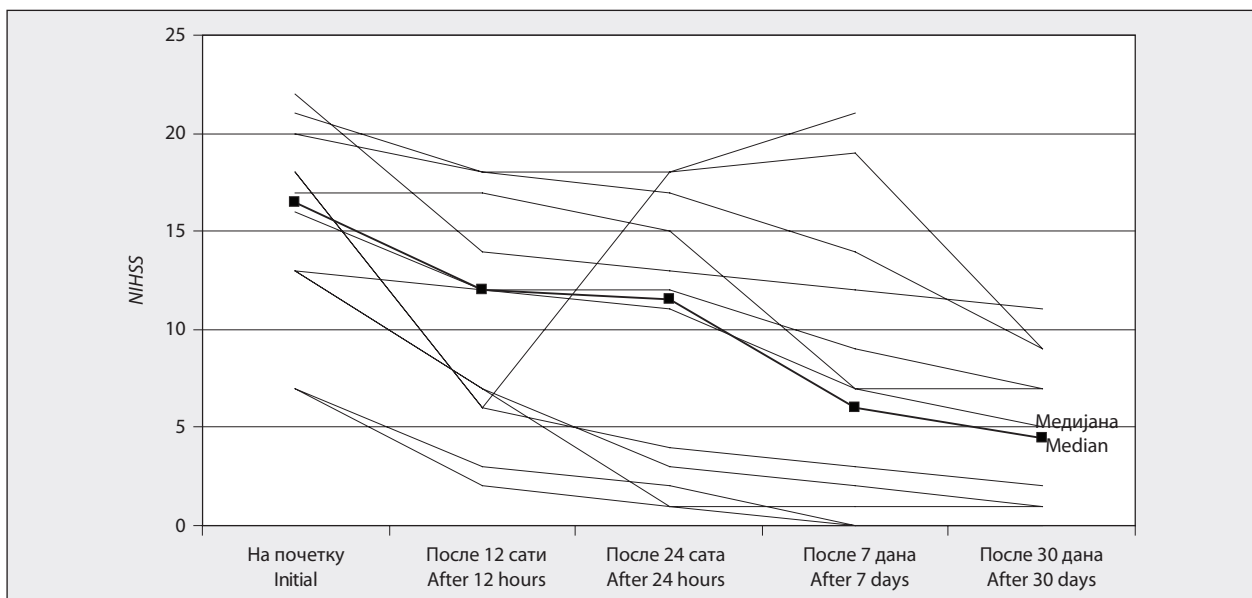
Параметар Parameter	Наша студија Our study	GSDB [3]	CASES [13]
Број испитаника Number of patients	12	250	1135
Просечно време (минути) Mean time (minutes)	Од настанка можданог удара до доласка у болницу From stroke onset to hospital door	57.5	75
	Од доласка у болницу до првог прегледа From door to first neurological examination	72.5	-
	Од доласка у болницу до <i>CT</i> прегледа From door to CT examination	32.5	20
	Од <i>CT</i> прегледа до примене <i>rtPA</i> From CT examination to treatment	65	-
	Од доласка у болницу до примене <i>rtPA</i> From door to treatment	97.5	66
	Од настанка можданог удара до примене <i>rtPA</i> From stroke onset to treatment	155	141

У табели 2 је приказан губитак времена на превоз болесника и дијагностички поступак до примене тромболитичке терапије. За превоз болесника до болнице било је потребно од 25 до 135 минута. Увидом у места са којих су болесници дошли, уочава се да је чак њих петоро дошло из приградских општина (Обреновац, Барајево, Лазаревац) у оптималном интервалу за примену ове терапије. Од уласка у болницу до првог прегледа специјалисте неуролога прошло је до 20 минута, осим код једног болесника код којег је протекло 50 минута. За реализацију *CT* прегледа од доласка неуролога било је потребно до 55 минута, а потом још 35-90 минута до примене *rtPA*. Током првог неуролошког прегледа и до одласка на *CT* преглед узиман је узорак крви за потребне лабораторијске анализе и ношен у одговарајуће лабораторије. За целокупан дијагностички поступак и припрему болесника било је потребно од 70 до 140 минута, па је тромболиза примењена у периоду 130-205 минута у односу на почетак симптома ИМУ. Одступање од протокола за примену тромболизе забележено је код

четири болесника. Код три болесника је прекорачено време од 180 минута за 5-25 минута, а код једног је скор *NIHSS* био 22. Ни код једног од ових испитаника није било непосредних нежељених ефеката или компликација везаних за примену *rtPA*.

На графикону 1 су приказане вредности медијане скора *NIHSS* за свих 12 болесника у периоду од првих 30 дана. Код седам болесника је у прва 24 часа забележено смањење скора *NIHSS* за 5-14 бодова, код четири болесника промене скора биле су 3 или мање, док је код једне болеснице, после иницијалног смањења скора за 12 бодова, дошло до погоршања и враћања на почетну вредност.

Хеморагијска трансформација инфаркта уочена је на контролном *CT* прегледу код четири болесника, од којих је код три забележен асимптоматски хеморагијски инфаркт тип 2 који није био праћен клиничким погоршањем. Код једне болеснице је потврђен симптоматски паренхимски хематом тип 2 са значајним повећањем скора *NIHSS* од преко 4, али је током даљег болничког лечења дошло до ресорпције хематома и 30.



ГРАФИКОН 1. Скор *NIHSS* у првих 30 дана за болеснике који су примили *rtPA*.
GRAPH 1. *NIHSS* score during first 30 days of follow-up in patients who received *rtPA*.

дана је пуштена кући са скором *NIHSS* 9 и *mRS* скором 3. Код другог болесника погоршање је било последица инфарктне лезије која је захватила читаву зону иригације каротидне артерије. Код једне болеснице је 11. дана дошло до развоја емболије плућа и поред примене профилактичких доза нискомолекуларног хепарина, док је код једног болесника дан после примене *rtPA* потврђен асимптоматски акутни инфаркт срца антеролатералног зида. Код две испитанице су забележена системска крварења у виду појачаног менструалног крварења и благе хематурије која није довела до промене крвне слике и није захтевала примену деривата крви. После најмање 24 сата од примене *rtPA* код девет болесника је у терапију уведен аспирин у дози од 100 mg, а код три су примењене терапијске дозе антикоагулантне терапије због артеријске дисекције или атријалне фибрилације. Код још три болесника у периоду до мобилизације примењиване су профилактичке дозе нискомолекуларних хепарина.

Функционални исход болесника после три месеца приказан је на графикону 2. У првих 30 дана од настанка ИМУ 42% болесника је било без значајне онеспособности (*mRS* ≤ 1). Код само два болесника је дијагностикована тешка онеспособност (*mRS* 4-5). Ниједан болесник није преминуо у болници, али је један болесник умро 19. дана од настанка ИМУ, после пребацивања у другу установу, са знацима инсуфицијенције срца.

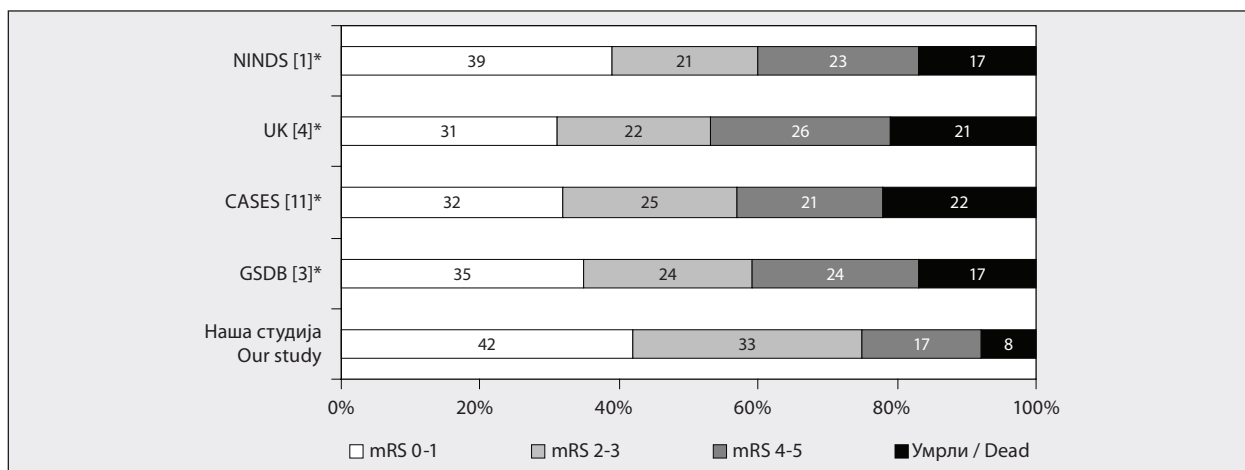
ДИСКУСИЈА

Увођење тромболизе у лечење акутног ИМУ остварује се у источноевропским земљама са закашњењем у односу на друге делове Европе [14]. У већини ових земаља почела је примена тромболизе, али се она систематски остварује само у Чешкој, Пољској и Мађарској. Чак и у овим земљама број болесника са ИМУ лечених тромбозом није већи од 0,9% у односу на уку-

пан број оболелих особа. Током 2006. године у Србији је тромболиза примењена код 16 болесника у три центра, уз очекивања да ће примена ове терапије у најскорије време бити изведена у још два центра.

Тромболиза је примењена код 7,3% болесника с акутним ИМУ који су лечени у Одељењу ургентне хирургије Института за неурологију КЦС. Оваква учесталост примене *rtPA* се може сматрати задовољавајућом у поређењу с неким другим развијенијим центрима, у којима је између 1% и 4,9% [3, 4]. С обзиром на то да и међу лаицима, као и у стручним круговима Београда, још не постоји пуна свест о могућности лечења акутног ИМУ тромбозом, претпоставка је да ће се у наредном периоду овај проценат болесника лечених са *rtPA* још повећавати. Болесници који су у нашој установи примили *rtPA* били су веома млади, просечне старости од 44,5 година, међу којима је 75% било млађе од 55 година. Разлог за овако младу групу болесника јесте у томе што се на Одељење ургентне неурологије доводе болесници с ИМУ млађе животне доби или они код којих узрок ИМУ није одмах препознатљив, док се остали болесници упућују у специјализовану болницу за лечење можданих удара. Ова чињеница је такође битна за ређе откривање атеросклерозе, а чешћи настанак других узрока ИМУ код наших болесника.

Од настанка симптома ИМУ до доласка у болницу у просеку је протекло 57 минута, што је знатно мање него у другим земљама, али је укупно време до примене *rtPA* било веће него у Немачкој, а исто као у Канади (Табела 2) [3, 13]. Од уласка болесника у болницу до примене терапије протекло је у просеку 97 минута, што је много дуже него препоручених 60 минута. Период до реализације СТ прегледа био је задовољавајући, али се значајно време губило накнадно на превоз до јединице за мождани удар, чекање резултата коагулационог статуса, припрему болесника за примену терапије, укључујући и разговор с њим или члановима његове породице, као и на оклевање ле-



ГРАФИКОН 2. Функционалан исход болесника који су примили тромболизу после 30 дана.

GRAPH 2. Functional outcome of patients who received thrombolysis after 30 days.

* исход болесника после три месеца

* patients outcome after 3 months

кара да донесе одлуку о примени овог начина лечења. Ови и слични разлози за одложено примену *rtPA* наводе се и у метаанализи студија које су обухватиле више од 39.000 болесника који су лечени тромболитом [15]. Иако се ефекти тромболизе бележе и када се она започне у периоду од три до четири и по сата од јављања симптома, њена ефикасност и безбедност су значајно веће у првих 90-180 минута, а компликације су ређе [2]. У опсервационим клиничким студијама које су бележиле ефикасност и безбедност примене тромболизе, одступања од оригиналног протокола *NINDS* су уочена код највише 14% болесника, а најчешће у примени *rtPA* после три сата [3, 4, 16, 17]. У нашем истраживању одступање од протокола забележено је код четири болесника, од којих код три примена *rtPA* после 180 минута од почетка симптома. Ово прекорачење времена није одступило од препорука *EUSI* или нашег националног водича [8, 9]. Ни код једног од четири испитаника нису уочене нежељене компликације примене *rtPA*, али је функционални исход био лошији код три болесника.

Код 83% испитаника наше студије на налазу *СТ* су уочени рани знаци исхемије, што је слично налазу студије *CASES* [13] од 79%. У истој студији запажена је накнадна хеморагијска трансформација инфаркта код 29% болесника, док је у нашем истраживању она откривена код 33% испитаника. Код само једне болеснице је дијагностиковано симптоматско интракранијално крварење, и то како је уобичајено: у виду паренхимског хематома тип 2 [11, 13]. Као ни у другим налазима, низак скор *ASPECTS* није био предиктор симптоматског интракранијалног крварења, али је био у вези с лошијим функционалним исходом.

Код испитаника нашег истраживања забележен је знатно тежи неуролошки дефицит (*NIHSS* 16,5) него код болесника у Немачкој (*NIHSS* 13) или у студији *NINDS* (*NIHSS* 14) [1, 3]. Ипак, у прва 24 часа од примене *rtPA* уочено је смањење скорa *NIHSS* за 5-14 јединица код чак 58% испитаника. После месец дана код 42% болесника није забележен било какав дефицит или је он био минималан ($mRS \leq 1$), што је значајно бољи функционални исход него што је утврђено код болесника других опсервационих студија чак и после три месеца од настанка ИМУ (Графикон 2) [3, 4, 13, 16, 17]. Овако добар резултат се може тумачити младом животном доби наших болесника, али с обзиром на то да је реч о малом броју болесника, и овај добар ефекат тромболизе код младих људи тек треба потврдити. Функционални исход наших болесника после тромесечног и годишњег надгледања ће тек накнадно бити утврђен.

ЗАКЉУЧАК

Иако је дат приказ ефеката тромболизе код веома малог броја испитаника, што не дозвољава доноше-

ње закључака, утисак је да су ефекти примене *rtPA* у сагласности с резултатима истраживања објављеним у западним земљама. Посебност ове серије болесника је у томе што је реч о веома младим људима.

ЛИТЕРАТУРА

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7.
2. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768-74.
3. Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, Koennecke H-C, Diener H-C for the German Stroke data Bank Collaborators. R1 – Systemic thrombolysis in German stroke units. The experience from the German Stroke data bank. *J Neurol* 2003; 250:320-4.
4. Walters MR, Muir KW, Harbison J, Lees KR, Ford GE. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: Preliminary experience with recombinant tissue plasminogen activator in the UK. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:438-42.
5. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, et al. Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji [abstract]. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2003.
6. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V, for the EFNS Task Force on Acute Neurological Stroke Care. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000; 7:5-10.
7. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke – 2005 Guidelines Update. A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36:916-23.
8. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:311-37.
9. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi Ministarstva zdravlja Republike Srbije – rukovodilac Čovićković-Šternić N. Akutni ishemijski moždani udar – Nacionalni vodič. 1st ed. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta CIBID; 2004.
10. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *ASPECTS* Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; 355:1670-4.
11. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37:556-61.
12. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE, and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24:35-41.
13. Hill MD, Buchan AM, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172:1307-12.
14. Czlonkowska A. Stroke services in Central and Eastern Europe [abstract]. *Int J Stroke* 2006; 1(Suppl 1):5.
15. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age and Ageing* 2004; 33:116-21.
16. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. *JAMA* 2000; 283:1145-50.
17. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283:1151-8.

FIRST EXPERIENCE WITH INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ISCHEMIC STROKE IN SERBIA

Dejana JOVANOVIĆ, Ljiljana BESLAĆ-BUMBAŠIREVIĆ, Vladimir KOSTIĆ
Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Systemic thrombolytic therapy in the first three hours of acute ischemic stroke (IS) significantly improves its outcome. This therapy was approved for treatment in USA in 1997, and in most European countries in 2002. First intravenous thrombolysis of IS in Serbia was carried out in February 2006.

OBJECTIVE We present our preliminary experience with intravenous thrombolysis in treating patients with acute IS and compare it with the results of other clinical studies.

METHOD All patients with IS treated with intravenous thrombolysis in our department were included in the study. The time of stroke onset, first neurological exam, time of CT exam and beginning of therapy were recorded. The early CT signs of ischemia were graded by the ASPECTS score. Neurological deficit was assessed with NIHSS score and functional outcome with modified Rankin Scale (mRS).

RESULTS During the eight-month period intravenous thrombolysis was given to 12 patients with acute IS, aged 18 to 66 years, of whom 75% were younger than 55 years. Median time from symptom onset to hospital door was 57.5 minutes, median time door-to-CT was 32.5 minutes, and the time from symptom onset to treatment was 155 minutes. Early CT signs of ischemia were present in 10 patients with median ASPECTS

score 9. Median initial NIHSS score was 16.5 with its decline during the first 24 hours for at least 5 points in 58% of patients. Symptomatic intracerebral haemorrhage was present in one patient. After 30 days of follow-up 42% of patients had favourable outcome (mRS \leq 1). In only 2 patients the outcome was poor (mRS 4-5). One patient died with signs of cardiac failure.

CONCLUSION Despite a small number of patients with short time of follow up, these results with thrombolysis in acute IS were found to be consistent with other authors' reports. Uniqueness of our series of patients who received thrombolysis as compared to other studies was their very young age.

Key words: ischemic stroke; intravenous thrombolysis; outcome; Serbia

Dejana JOVANOVIĆ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
Tel.: 011 3635 242
Faks: 011 2644 667
E-mail: dejanaj@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 22. 11. 2006. године.