

Az akut ischaemiás stroke kezelése a jelenlegi ajánlások tükrében

Szegedi Norbert, May Zsolt, Óváry Csaba

Az agyi érbetegségek a fejlett államok halálalközi listáján a harmadik, a szerzett rokkantság okai között az első helyen szerepelnek. Az akut stroke-esetek 80%-a ischaemiás eredetű. Az akut ischaemiás stroke kezelését forradalmasította az NINDS rt-PA stroke-vizsgálatban hatékonynak bizonyult szisztémás thrombolysis; ezt követően számos új ajánlás született. Előtérbe került a tünetek gyors és szakszerű felismerése, és az a törekvés, hogy a betegek mind nagyobb hányada a háromórás időablakon belül kerüljön stroke-centrumba. A szignifikánsan jobb túlélési esélyeket biztosító stroke-központ fő ismérve a megfelelő neuroradiológiai (CT) és laboratóriumi háttér, az intenzív részleg, valamint a stroke-neurológus 24 órás készenléte. Ezek birtokában a 0,9 mg/ttkg rekombináns szöveti plazminogén-aktivátor (rt-PA) intravénás adásával végzett thrombolysis mintegy 30%-kal javítja az akut stroke kimenetelét. Az újabb ajánlások a megfelelő indikáció és kontraindikáció figyelembevételével végzett lysis nyomatékjal ajánlják, a magyar gyakorlatban azonban jelenleg csak szórványosan alkalmazzák.

A specifikus terápiák közül ellentmondásos az antikoaguláns kezelés megítélése; az igen erős elméleti bizonyítékok ellenére nincs meggyőző evidencia széles körű, rutinszerű alkalmazására akut esetekben. Az acetilszalicilsav 24–48 órán belül kezdett adagolásának eredményei pozitívak, de hatékonysága csekély. Sem a hemodilúciós, sem a neuroprotektív, illetve reológiai kezelést alátámasztó adattal nem rendelkezünk. Az általános kezelés elveit illetően egyre nagyobb számú adat áll rendelkezésre a légzés- és keringéstámogatásnak, a vérnyomás beállításának, a szénhidrát-anyagcsere vezetésének, a lázcsillapításnak az akut szakaszban követendő módszereiről és célértékeiről.

akut ischaemiás stroke, thrombolysis, antikoagulálás, thrombocytaaggregáció-gátlás

THE TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE BASED ON CURRENT GUIDELINES

Cerebrovascular diseases are third among the most frequent causes of mortality in developed countries and represent the most common cause of disability in adulthood. 80% of all acute stroke cases are of ischemic origin. The proven significant efficacy of intravenous thrombolysis with rt-PA in the NINDS rt-PA Stroke Trial was the cornerstone of the treatment of acute ischemic stroke, followed by several recommendations. From this time on, the attention shifted to early and appropriate recognition of symptoms and to organizing a quickly reacting emergency medical system in order to maximize the number of those patients transported immediately to the nearest stroke center to have the opportunity to be treated within three hours after their symptom onset.

Specialized stroke facilities have documented benefit over other forms of stroke management concerning survival rates, but they need coordinated continuous multidisciplinary care for the patients, availability of CT scanner, laboratory examinations including tests of hemostasis, intensive care unit and well-trained stroke neurologists on 24-hours-a-day basis. Thrombolysis in these stroke centers with intravenous 0,9 mg/kg rt-PA improves the outcome of acute stroke with 30%. Although new guidelines strongly recommend the thrombolysis of selected ischemic stroke patients, the only evidence-based treatment of this condition has not yet become a part of the routine stroke management in Hungary.

Regarding other specific antithrombotic therapeutic approaches, anticoagulation has the most contradictory status: in spite of well-defined theoretic considerations there are no evidence-based data in favour of routine anticoagulation in acute ischemic stroke, neither with heparin nor with low molecular weight heparins or heparinoids, while aspirin given within 24–48 hours after stroke onset was shown to have a significant but modest benefit. No data support the treatment with hemodilution or the administration of neuroprotective drugs. Evidence accumulating continuously determine the principles of general care including the methods and the targets in the acute phase of ischemic stroke regarding respiratory and cardiac care, management of blood pressure and blood glucose levels and body temperature.

acute ischemic stroke, thrombolysis, anticoagulation, antiplatelet agents

dr. Szegedi Norbert (levelező szerző/correspondent), dr. May Zsolt, dr. Óváry Csaba:
Agyérbetegségek Országos Központja/National Stroke Centre;
H-1021 Budapest, Hűvösvölgyi u. 112.

Érkezett: 2004. október 25. Elfogadva: 2005. január 18.

Az agyi érbetegségek a világ fejlett államaiban a halálokok sorában a harmadik helyet foglalják el, míg a felnőttkori szerzett rokkantság okaként vezető szerepet töltenek be. A WHO adatai szerint 1996-ban közel 10 millióan haltak meg cardiovascularis megbetegedésben, ebből 4,6 millió ember cerebrovascularis okok következtében. Magyarországon tízpercenként alakul ki egy stroke, s alig több mint félóránként meghal valaki ennek következtében. Akik ezt túlélnek, azok legalább 30-40%-ánál a testi-szellemi egészség tartós, súlyos károsodása várható, hátralevő életüket hemiparesis, beszédzavar, szellemi hanyatlás árnyékolja be. Nem csupán az egyén, de a társadalom terhei is jelentősek, anyagi értelemben is. A fejlett államokban a stroke-ra fordított közvetett és közvetlen kiadások teljes összege az egészségügyi kiadások mintegy 5-6%-a (1-3).

A cerebrovascularis betegség gyakorisága exponenciálisan növekszik az életkorral, azaz a 30-40 éves korban tapasztalható 3/10 000-es előfordulási gyakoriság a 80-90 éves korra eléri a 300/10 000-es incidenciát (4-6). A népesség növekvő átlagéletkorából adódóan 2020-ra az összes stroke-eset számának megduplázódását prognosztizálják; az előbbi adatok tükrében ez különösen nagy jelentőséget ad mindazon új eredményeknek, amelyek az agyi érbetegségek hatékonyabb kezelését célozzák. Heterogén kórereditű betegségcsoportról lévén szó, nem tárgyalható egységesen, mivel a terápia az egyes kórformák szerint nyilvánvalóan jelentős különbségeket mutat. Az összes stroke-esetek mintegy 80%-a ischaemiás eredetű; az agyál-

lományi vérzések aránya 15%-ra, a subarachnoidealis vérzéseké 5% körüli tehető, meglepően hasonló módon kevés etnikai és földrajzi különbséget mutatva (7, 8). A meghatározó hányadot képviselő ischaemiás kórformák kezelése már számaránya miatt is prioritást élvez. Ezért nem meglepő, hogy hosszú évek terápiás nihilizmusát követően az első tudományos igényű ajánlás az ischaemiás stroke kezelésével kapcsolatban látott napvilágot, amikor az American Heart Association (AHA) Stroke Tanácsa 1994-ben megfogalmazta irányelveit az akut ischaemiás stroke kezelésére vonatkozóan (9).

A mérföldkő jelentőségű NINDS rt-PA stroke-vizsgálat (NINDS: National Institute of Neurological Diseases and Stroke, rt-PA: szöveti rekombináns plazminogénaktivátor) eredményeinek ismertté válását követően – különösen azután, hogy a Food and Drug Administration (FDA) az rt-PA-t az akut ischaemiás stroke kezelésére elfogadta –, az AHA ezt magába foglaló

újabb ajánlásokat adott ki 1996-ban (10, 11). 2000-ben jelentek meg a European Stroke Initiative (EUSI) irányelvei (12). Az ezt követő években is számos új ta-

nulmány eredményei váltak ismertté, ezért 2003-ban mind az amerikai, mind az európai ajánlásokat megújították (13, 14). Ezek egybevetése alapján, az evidenciák szintjének elfogadott konvenciók szerinti feltüntetésével az alábbiakban megkíséreljük összefoglalni az akut ischaemiás stroke ellátását. A kezelés során elvégzendő teendők szorosan összefüggnek, a területi korlátok miatt figyelmünket a következőkre fókuszáljuk (13):

– általános tennivalók az alapvető életfunkciók stabilizálása érdekében;

– specifikus terápia az ischaemiás stroke patogenezisének meghatározó lépései kivédésére: az elzáródott ér rekanalizációja, illetve neuroprotekciónak az ischaemiás neuronkárosodás megakadályozása céljából;

– a fenyegető neurológiai szövődmények (a kezdeti infarktus progressziója, az infarktus vérzéses átalakulása, agyoedema, agytörzsi beékelődés, epilepsziás rohamok) és általános komplikációk (aspiráció, fertőzések, felfekvések, mélyvénás thrombosis) megelőzése;

– korai másodlagos prevenció, azaz a kiváltó ok tartós fennállása esetén a stroke ismétlődésének gátlására tett lépések összessége;

– korai rehabilitáció.

Általános elvek

Az akut stroke-betegek a stroke-centrumokban kezelhetők a legeredményesebben; a metaanalízisek szerint az itt végzett kezelés a mortalitást, a hosszabb távú funkcionális kimenetelt, valamint ennek folytán az önálló életvitelre való képességet egyaránt kedvezően befolyásolja (evidenciaszint: I). A stroke-egység multidiszciplináris képzettségű személyzete, műszerezettsége és szervezetsége révén képes a gyors diagnosztika, az akut intenzív ellátás – lehetőség szerint thrombolysis –, illetve a korai rehabilitáció végigvitelére, valamint közvetlen kapcsolatban áll a hosszabb távú rehabilitációt biztosító részleggel. Az ezen elvek szerint szerveződő stroke-egységeket – az ellátandó betegség speciális igényei miatt – nem helyettesíthetik sem az általános intenzív osztályok, sem a valamennyi odatartozó kórképet ellátó általános neurológiai osztályok. A stroke-centrumok országos hálózatának a teljes ellátási területre ki kell terjednie oly módon, hogy adekvát beszállítás mellett minden betegnek esélye lehessen a három órán belüli ellátásra (azaz a jelen magyar viszonyok mellett a legtávolabbi település sem lehet 60-80 km-nél tovább a regionális ellátóhelytől). A thrombolysis lehetőségével fokozódik annak a jelentősége, hogy megfelelő ismeretek birtokában a laikusok is jó eséllyel ismerjék fel a tüneteket, s ezeket észlelve közvetlenül a beszállításért felelős mentőszolgálatot értesítsék, ahol az akut stroke a myocardialis infarctushoz hasonló prioritást kap (evidenciaszint: III) (15-17). Az akut stroke diagnózisához és kezeléséhez nélkülözhetetlen – rendszerint a helyszínen megszerezhető – információk gyakran csak hiányosan jutnak el a centrumba. E probléma megoldására a különösen a

Az akut stroke-betegek – az ellátandó betegség speciális igényei okán – a stroke-centrumokban kezelhetők a legeredményesebben, annak multidiszciplináris képzettségű személyzete, műszerezettsége és szervezetsége miatt.

thrombolysishez kulcsfontosságú információkat helyszíni adatlap formájában foglaltuk össze (1. táblázat).

A beszállított beteg kezelése során, a specifikus terápiával párhuzamosan, haladéktalanul meg kell kezdeni a vitális funkciók folyamatos monitorizálását, szükség esetén korrekcióját. A légzésfunkció, a vér megfelelő oxigenizációja, a szív elégséges pumpafunkciója, a vérnyomás (optimális esetben magas-normális) értéke, a közel normális vércukorszint, a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlya döntően befolyásolja – a beteg életben maradásán túl – az agyi infarktus nekrotikus centrális zónáját övező penumbra sorsát is. A szabad légutak biztosítása mellett állandóan ellenőrizni kell az artériás vér oxigénszaturációját; hypoxia esetén – akár centrális ok (primer vagy tömegeltolódás révén kialakult szekunder agytörzsi károsodás), akár perifériás tényező (pneumonia, pulmonalis embolia, igen gyakran krónikus obstruktív légúti betegség exacerbatiója) idézi azt elő – elsőként percenként 2–4 liter oxigén adandó orrszondán át. Ha másképpen nem uralható a légzési zavar – súlyos hypoxia, hypercapnia, vagy mélyülő tudatzavar, eszméletlenség esetén (a Glasgow Coma Scale <8) –, elkerülhetetlen az intubáció és a gépi lélegeztetés (evidenciaszint: IV) (13–16).

A normális szívfrekvencia, a magas-normális vérnyomást fenntartó pumpafunkció biztosítása érdekében célszerű a folyamatos EKG- és vérnyomás-monitorizálás (az első 48–72 órában legalább óránkénti mérésekkel), a folyamatos pulzoximetria, valamint indokolt esetben a centrális vénás nyomás mérése. A hypovolaemia, illetve a volumenterhelés elkerülésére 8–10 vízcm a kívánatos érték (evidenciaszint: IV). A perctérfogatot – ezzel a penumbra vérellátását – veszélyeztető ritmuszavarok gyógyszeres, esetenként cardioversióval vagy pacemakerrel végzett kezelése gyors döntést igényel, szükség esetén kardiológus bevonásával. Ha pozitív inotrop hatású szer adása indokolt, előnyben kell részesíteni a szívfrekvencia és a vérnyomásérték szempontjából neutrális dobutamint; artériás hypotonia esetén dopamin alkalmazandó (evidenciaszint: IV).

A tradicionális orvosi gondolkodás számára talán meglepő, de az ischaemiás stroke akut szakaszában – a penumbra autoregulációs képességét veszített, maximálisan dilatált, ezért passzívan nyomásfüggő érrendszere miatt – a normális értékeket meghaladó artériás vérnyomás szükséges. Korábban hypertoniás személyek esetében ez akár 180/100–105 Hgmm-t, nem hypertoniások esetében 160–180/90–100 Hgmm értéket jelent. Mind az európai, mind az amerikai ajánlás csak az extrém értékek akut csökkentését javallja, 220 Hgmm-es szisztolés és 120 Hgmm-es diasztolés értékek felett, de ilyenkor is kerüendő a hirtelen, nagymérvű csökkentés. E szabály alól kivételt képez és azonnali antihipertenzív kezelés indítandó tervezett thrombolysis esetén (185 Hgmm-es szisztolés és 110 Hgmm-es diasztolés érték felett), valamint általános okok – myocardialis ischaemia, veseelégtelenség, szívélgtelenség, aortadissectio – esetén (evidenciaszint: IV). A kezelést indokoló értékeket, valamint az ajánlott szereket a 2. táblázatban foglaltuk össze (13, 14, 18, 19). Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy

1. TÁBLÁZAT

Akut stroke-beteg helyszíni adatlapja. A későbbi kezelés mérlegeléséhez elengedhetetlenül szükséges, részben csak a helyszínen beszerezhető adatokat kell tartalmaznia

Személyi adatok
Vascularis rizikófaktorok
Korábbi cardiovascularis betegségek
Korábbi TIA/stroke
Aktuális antikoaguláns kezelés
Az akut stroke kezdetének pontos időpontja (óra, perc), illetve az az időpont, amikor az akut tünetek még biztosan nem voltak észlelhetők
Az információ forrása
Hozzá tartozó neve, elérhetősége, telefonszáma
Az elszenvedett trauma rövid leírása
Esetleges epilepsziás roham
Az első orvosi észleléskor tapasztalt neurológiai tünetek
EKG
Vérnyomásérték
Vércukorszint
Esetleges helyszíni ellátás, korrekatív gyógyszerelés
Beszállítás közben észlelt változások (neurológiai status, vérnyomás, vércukor, egyéb releváns állapotváltozás)

TIA: tranziens ischaemiás attack

2. TÁBLÁZAT

A javasolt vérnyomáscsökkentő kezelés akut ischaemiás stroke-ban (13)

Ha a szisztolés vérnyomás 180–220 Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás 105–120 Hgmm:	nem kezelendő
Ha a szisztolés vérnyomás >220 Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás 120–140 Hgmm:	captopril 6,25–12,5 mg per os/intramusc. labetalol 5–20 mg iv./1–2 perc alatt, majd titrálendő urapidil 10–50 mg iv., majd 4–8 mg/óra iv. clonidin 0,15–0,30 mg iv. vagy sc. nifedipin 5 mg/h iv., majd titrálendő dihidralazin 5 mg iv. + metoprolol 10 mg
Ha a diasztolés vérnyomás >140 Hgmm:	nitroglicerín 5 mg iv., majd 1–4 mg/óra iv. nátrium-nitroprusszid 0,5 µg/ttkg/perc iv.

ezek az elvek már a kórházi kezelést megelőző szakra is érvényesek, amikor is mindenképpen kerüendő – különösen a pontos kórok ismeretének hiányában – a megadott értékhatárokat meg nem haladó magas vérnyomás kezelése, különösen a kiszámíthatatlan hatású nifedipin sublingualis adásával, vagy hypovolaemiát, elektrolit-zavarokat előidéző intravénás furosemiddel.

Ischaemiás stroke akut szakaszában igen gyakran észlelhető extrém magas vércukorérték, akár diabeteses, akár nem diabeteses a beteg. Miután a magas vércukorszint szoros összefüggésben áll az agyi infarktus területén kialakuló laktacidózis súlyosságával, s más mechanizmusok révén is növeli a károsodás kiterjedését, ezért a 10 mmol/l feletti vércukorérték azonnali, intravénás kristályos inzulin adását indokolja; az inzulinterápia – megfelelően titrálva – mindaddig fenntartandó, amíg a komplex anyagcserezavar rendeződik. A glükóztartalmú infúziós oldatok alkalmazása ugyanezen okok miatt kerülendő (evidenciaszint: IV) (13, 14, 20).

A magas testhőmérséklet fokozza az anyagcsere sebességét, a metabolitkinálat és -igény közötti különbség növelésével pedig az infarktus kiterjedését. Az infekciók, illetve centrális okok miatt gyakori lázat ezért korán és agresszíven kell kezelni fizikális, illetve gyógyszeres eszközökkel. Oki kezelést jelentő antibiotikus kezelést lehetőség szerint a kórokozó érzékenységének ismeretében kezdjük. Azok a kísérleti terápiák, amelyek hasonló megfontolások alapján külső hűtéssel vagy centrális katéterrel előidézett mesterséges hypothermia hosszabb-rövidebb fenntartásával kísérelték meg az agyi infarktus kiterjedésének csökkentését, a magas szövődésményráta miatt nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket (evidenciaszint: IV).

Nemcsak a keringés kapcsán említett optimális folyadékháztartás, de az elektrolitok folyamatos monitorizálása és szükség esetén korrekciója is alapvető, ügyelve arra, hogy a hipozmoláris oldatok – az agyödéma növelésének veszélye miatt – minden körülmények között kontraindikáltak (evidenciaszint: IV) (13–17).

Oldatok – az agyödéma növelésének veszélye miatt – minden körülmények között kontraindikáltak (evidenciaszint: IV) (13–17).

Oldatok – az agyödéma növelésének veszélye miatt – minden körülmények között kontraindikáltak (evidenciaszint: IV) (13–17).

Oldatok – az agyödéma növelésének veszélye miatt – minden körülmények között kontraindikáltak (evidenciaszint: IV) (13–17).

Oldatok – az agyödéma növelésének veszélye miatt – minden körülmények között kontraindikáltak (evidenciaszint: IV) (13–17).

Specifikus kezelés

Thrombolysis

Az akut ischaemiás stroke-esetek közel 90%-ában a szövetkárosodás hátterében az első 24 óra folyamán elvégzett angiográfia – túlnyomó többségben fibrinthrombus következtében kialakuló – érelzáródást dokumentál. Oki kezelést a neuronok túlélését lehetővé tevő időablakon belül végzett rekanalizáció jelenthet. Noha ennek számos elvi lehetősége van – mindenképp szisztémás vagy szelektív thrombolysis, ritkán akut endarterectomia, embolectomia, katéteres úton végzett ballon-angioplastica, esetleg stentbehelyezés –, mégis az utóbbi beavatkozások jelenleg még

igen ritka kivitelezhetősége, ennek folytán a rendelkezésre álló tapasztalatok csekély száma miatt tudományos igényű ajánlás csak a thrombolysisrel kapcsolatban tehető, míg az egyéb akut intervenciós eljárások ezen indikációban még kísérleti jellegűnek tekinthetők (21, 22).

Az NINDS vizsgálat mellett további hét tanulmány, közel háromezer beteg kezelése révén erősítette meg, hogy 0,9 mg/ttkg rt-PA (maximum 90 mg összdózis) három órán belül alkalmazva 30-40%-kal emeli azoknak a betegeknek a számát, akik hosszabb távon jó funkcionális állapottal gyógyulnak, jelentősebb vérzéses mellékhatások, a mortalitás kedvezőtlen változása nélkül (evidenciaszint: I). Az egyes vizsgálatok adatainak együttes elemzése arra enged következtetni, hogy az eredmények akkor a legjobbak, ha a kezelés a tünetek kezdetét követő 90 percen belül megkezdődik, ennél valamivel rosszabb 1,5–3 órán belül, de a thrombolysis hasznos 4,5 óráig, sőt, talán 6 óráig is, azonban három órán túl csak kísérleti protokoll keretében végezhető (10, 13, 23).

A rutin klinikai alkalmazást illetően is mind több tapasztalat gyűlik össze, s bár mindenütt jelentős nehézséget jelent az igen rövid időablak, valamint a kizáró körülmények sora, mégis az Egyesült Államok, Kanada vagy Németország egyes centrumaiban az akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek 2-3%-a, különösen jól szervezett és megfelelő információkkal ellátott régiókban akár 6-7%-a részesül thrombolysisben. Ezzel szemben Magyarországon ez az arány legfeljebb néhány tized százalék; ebben a tünetek hiányos felismerése, a késedelmes és körülményes beszállítás éppúgy szerepet játszik, mint számos régióban a beavatkozásra képes centrum hiánya.

Az eredményes kezelés lehetősége új megközelítést és ehhez igazodó szervezési elveket igényel. Akut stroke gyanúja esetén a beteget a lehető leggyorsabban, közvetlenül thrombolysis végzésére alkalmas központba kell szállítani. Itt azonnali célzott anamnéziszfelvétel, lényegre szorító általános és neurológiai vizsgálat végzendő, ennek célja mindenekelőtt a neurológiai tünetek stroke-kal összefüggő eredetének bizonyítása, a lehetséges kórok feltérképezése, valamint az esetleges thrombolysis kontraindikációinak kizárása (evidenciaszint: I) (24–26). Nélkülözhetetlen az agyi képalkotó eljárás mielőbbi elvégzése, a vérzések, illetve az egyéb, nem agyi keringészavarral összefüggő kórfolyamatok kizárására. A mindennapi klinikai gyakorlatban ez rendszerint a differenciáldiagnosztikai kérdések megválaszolására alkalmas koponya-CT-vizsgálatot jelenti; a lysisvizsgálatok is ezen eljárás alapján definiálták kritériumrendszerüket. Ez nem csupán a vérzések, illetve más kóreredet kizárását kívánja meg, de az agyi infarktus azon jellegzetességeinek kimutatását is, amelyek a lysis eredménytelenségére, vérzéses szövődésményei kockázatának növekedésére utalnak (evidenciaszint: II). Ezek az úgynevezett korai infarktusjelek ugyanis – amennyiben az arteria cerebri media ellátási területének egyharmadát meghaladják – kontraindikálttá teszik a thrombolysis végzését (27).

A CT érzékenysége csekély az akut, illetve a kis kiterjedésű ischaemiás területek kimutatására, különösen a hátsó scala területén (evidenciaszint: II). Bolusban beadott kontrasztanyaggal végzett spirál CT-vizsgálat – perfúziós CT – nagy pontossággal jelzi a kóros terület lokalizációját és kiterjedését, míg az egyidejű CT-angiográfia a nagy artériák átjárhatóságát mutatja, csekély időigényű vizsgálat.

A diffúziósúlyozott MR-vizsgálat már az egészen korai ischaemiás területet is detektálja akár percekben belül a kialakulást követően, míg a perfúziós MR-vizsgálat a keringés kiesésére utal nagy pontossággal, s az akut vérzés kimutatására is alkalmas gradiens echoszekvenciákkal. Jelenleg nem elégségesek az adatok a rutinalkalmazásban való ajánláshoz. Egyéb, a kórokokat célzó diagnosztikai eljárások csak akkor végezhetőek akut helyzetben, ha alkalmazásuk nem késlelteti a thrombolysis megkezdését (evidenciaszint: IV) (13, 14, 25).

Három órán belüli akut ischaemiás stroke esetében az indikáció (3. táblázat) és az ellenjavallatok (4. táblázat) figyelembevételével nyomatékjal javallott 0,9 mg/ttkg rt-PA intravénás adása (a maximális dózis 100 kg felett is 90 mg!). A beteg a számított dózis 10%-át bolusban, fennmaradó hányadát egy óra alatt perfúzorral kapja, miközben fontosabb életfunkcióit intenzív osztályon vagy őrzőben kell monitorozni. A kezelést abban járatos neurológus indikálja, s folyamatosan ellenőrzi a beteg állapotát. Az akut stroke diagnosztikájának és kezelésének algoritmusát az 1. ábrában foglaltuk össze.

A lysis előtt és az első 24 órában minden vérzésveszélyes beavatkozás kerülendő – nem komprimálható helyen ne végezzünk vénás és artériás punkciókat! –, s ebben a periódusban szigorúan tiltott minden anti-thromboticus szer adása. Nem tisztázott a beavatkozás hatékonysága és biztonságossága gyermekeken. Különösen súlyos stroke-esetekben (NIH stroke-skála-pontszám > 22 pont), illetve 75 év felett a beavatkozás hatékonysága csökken, kockázata növekszik, de még súlyos stroke és igen idős kor együttállása esetén is jobb kimenetel várható a kezelt betegek esetében, ezért nincsen ok a tételes kontraindikációkon túlmenő további korlátozásokra (evidenciaszint: II). Az rt-PA-n kívül bármely más szer, így a sztreptokináz alkalmazása is kizárólag kontrollált klinikai vizsgálat keretében végezhető (28).

A korábbi ajánlásokban még kísérleti kezelésnek minősülő intraarterialis lysis – ami a nagy artériák elzáródásai esetében jobb rekanalizációs arányt biztosít az intravénás lississal elérhető effektusnál – a PROACT vizsgálatokat követően bizonyítást nyert. Az arteria cerebri media elzáródása miatt létrejövő ischaemiás stroke gondosan válogatott eseteiben, hat órán belül intraarterialisan alkalmazott prourokináz vagy ekvivalens dózisú rt-PA javítja a kedvező kimenetelt (evidenciaszint: I). Esetsorozatok értékelése alapján hasonló relatív előny várható az arteria basilaris occlusiója esetén annak szelektív intraarterialis lysisétől, az a. cerebri media területi stroke-ok szisztémás lysisét meghaladó

3. TÁBLÁZAT

Az akut ischaemiás stroke thrombolysisének javallatai az American Heart Association (AHA) ajánlásai alapján (14)

Akut ischaemiás stroke a klinikai diagnózis, mérhető neurológiai deficit észlelhető.
A neurológiai tünetek *nem* szűnnek spontán.
A neurológiai tünetek *nem* enyhék vagy izoláltak (érezszavar, ataxia).
Óvatosság ajánlott súlyos tünetek (NIHSS>22 pont) esetén.
A stroke tünetei *nem* subarachnoidealis vérzésre jellemzőek.
Három órán belüli a tünetkezdés (alvás közben vagy után) jelentkező tünetek esetén az elalvás ideje tekintendő a tünetek kezdetének).

NIHSS: NIH stroke-skála-pontszám (NIH: National Institute of Health)

4. TÁBLÁZAT

Az akut ischaemiás stroke thrombolysisének ellenjavallatai az American Heart Association (AHA) ajánlásai alapján (14)

Megelőző myocardialis infarctus az utolsó három hónapban.
Gastrointestinalis vagy húgyúti vérzés az utolsó 21 napban.
Jelentősebb sebészi beavatkozás az utolsó 14 napban.
Az utolsó hét nap során végzett, nem komprimálható helyen levő artériapunkció.
Korábbi intracranialis vérzés az anamnézisben.
A lysis megkezdésekor a vérnyomás szisztolés értéke >185 Hgmm, diasztolés értéke >110 Hgmm.
Fizikális vizsgálattal aktuális aktív vérzés vagy akut trauma (törés) észlelhető.
Orális antikoaguláns kezelés, ha INR>1,5.
Az utóbbi 48 órában alkalmazott heparinkezelés, ha az aktuális APTT megnyúlt.
Thrombocytaszám <100 000/mm³.
Vércukorszint <2,7 mmol/l (50 mg/dl).
Postictalis neurológiai deficitet okozó epilepsziás roham.
A lysis megkezdését megelőzően elvégzett koponya-CT-felvételen látható
– a vérzéses stroke,
– minden egyéb, nem ischaemiás kórfolyamat,
– az arteria cerebri media ellátási területének harmadát meghaladó korai ischaemiás jelek (hipodenzitás).
A beteg, illetve hozzátartozója a várható haszonról és a vállalt kockázatról történt felvilágosítást követően megtagadja hozzájárulását a kezeléshez.

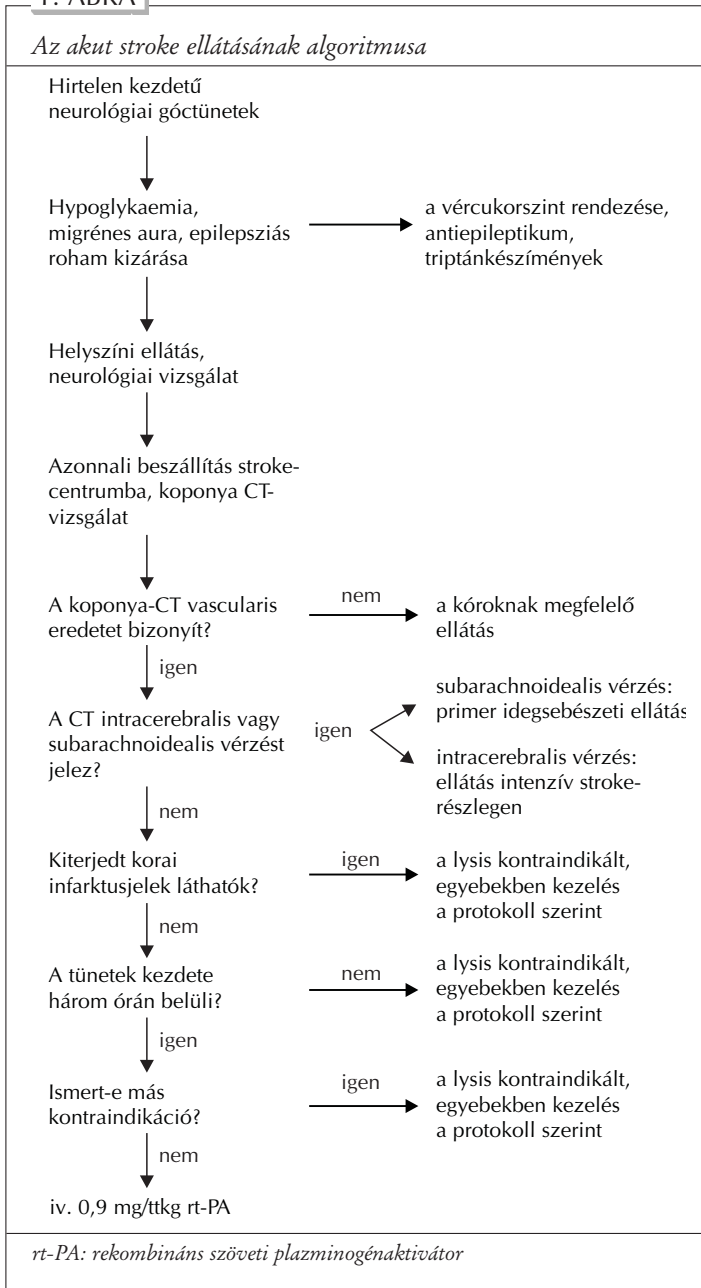
APTT: aktivált parciális tromboplastinidő

(maximum hatórás) időablak mellett is (evidenciaszint: III) (29, 30).

Az intraarterialis megközelítés nagyobb időigénye, tárgyi és személyi feltételeinek nehezebb elérhetősége, ugyanakkor jobb hatékonysága miatt a kombinált terápiát is tesztelték (a kisebb dózisú akut szisztémás kezelést ötvözték az azt követő intraarterialis lississal) az EMS Bridging Trial keretében, biztató eredményekkel (evidenciaszint: III) (8).

1. ÁBRA

Az akut stroke ellátásának algoritmus



Antikoaguláns kezelés

A thrombus képződését, appozicionális növekedését gátló antikoaguláns kezelés elméleti megfontolások alapján a már kialakult ischaemiás stroke progresszióját és ismétlődését egyaránt hatékonyan befolyásolhatja. A Cerebral Embolism Study Group 12%-ra becsülte a korai ismétlődő embóliák arányát, azonban nagy stroke-vizsgálatok adatai ennél egy nagyságrenddel ritkább ismétlődést igazoltak akut szituációban (0,3–0,5%); ez már önmagában nehezen tetten érhető hatékonyságot jósol, különösen a vérzéses szövődeményekkel szembeállítva. Magunk mind a stroke progresszióját – bár ez számos folyamat eredője –, mind korai ismétlődését illetően a két szélső érték közötti arányokat regisztráltunk. A megítélést tovább bonyolítja, hogy a véletlen besorolásos, kontrollált vizsgálatokból

származó adatok száma csekély, illetve tervezési hibák folytán minőségük sem kifogástalan. Jellemzően a heparin alkalmazását a tünetek kezdetét követő első 48 órában indítva(!), jelentős számban előzetes, a vérzést kizáró koponya-CT-vizsgálat nélkül, két előre definiált dózis (napi 5000 IU és 25 000 IU) alkalmazásával, adekvát aktivált parciális tromboplasztinidő-kontroll, ennek megfelelő illesztés nélkül tesztelték (International Stroke Trial). Csökkent ugyan a korai stroke-ismétlődés kockázata, ezt azonban kiegyenlítette a vérzéses szövődemények nagyobb gyakorisága heparin alkalmazása mellett. Miután ilyen feltételekkel heparinkezelés amúgy sem ajánlható, elmondhatjuk, hogy a végleges megítéléshez további, adekvát tervezésű, jelenleg már folyamatban lévő vizsgálatokból származó adatok áttekintése szükséges (31).

A kis molekulatömegű heparinok és heparinoidok adásával kapcsolatban az infarktusnak a tünetek rosszabbodását okozó haemorrhagiás transzformációját észlelték, illetve egyéb szisztémás vérzéses szövődeményeket tapasztaltak (evidenciaszint: I), miközben a heparinkezelés nem csökkentette szignifikánsan a korai stroke-ismétlődést, a neurológiai tünetek progressziójának kockázatát, s nem javította jelentősen a kedvező kimenetelű esetek arányát (evidenciaszint: I). Néhány alcsoport elemzését leszámítva a nadroparin, certoparin, tinzaparin, dalteparin subcutan, illetve a danaparoid intravénás alkalmazása egyaránt eredménytelennek bizonyult.

Összegezve: Bár a rendelkezésre álló adatok mind mennyiségileg, mind minőségileg kívánivalót hagynak maguk után, akut stroke-állapotban az eddig rendelkezésre álló evidenciák nem támasztják alá az antikoagulálás rutinszerű, széles körű alkalmazását (evidenciaszint: I). Más antithromboticus kezeléshez hasonlóan tilos az alvadásgátló kezelés a szisztémás thrombolysist követő első 24 órában (13, 14).

Terápiás dózisú korai antikoagulálás csak néhány meghatározott esetben ajánlható (5. táblázat), de csak is a vérzést kizáró koponya-CT-t követően, az antikoaguláns hatás szoros monitorizálása, az alkalmazott dózis ennek megfelelő illesztése mellett (evidenciaszint: IV).

A szerző megítélése szerint ezen a területen jelentős ellentmondás feszül a nagyrészt thromboemboliás eredetű kórkép kezelését illetően a patomechanizmus kulcslépésének hatékony gátlását célszerűnek ítéltő *a priori* megfontolás és a tapasztalati adatok között, ami az ajánlások szintjén alighanem csak jobb minőségű vizsgálatokat követően lesz feloldható.

Thrombocytáaggregáció-gátlás

Az ischaemiás stroke akut szakaszában végzett thrombocytáaggregáció-gátló kezeléssel kapcsolatosan jóval kevesebb az értékelhető adat, mint az ugyanezen szerkeknek az akut myocardialis infarctusban vagy a stroke megelőzésében való hatékonyságát illetően. A MAST-Italy vizsgálat során nem találták hatékonyabbnak az

acetilszalicilsav adását a placebónál sem a stroke ismétlődésének megelőzésére, sem a halálozás, illetve a súlyos rokkantság kivédésére (evidenciaszint: II). Két nagy randomizált vizsgálat (International Stroke Trial, Chinese Stroke Trial) egybevont értékelése szerint az ischaemiás stroke kialakulását követő 24–48 órán belül megkezdett acetilszalicilsav-adagolás (napi 160–300 mg) az agyi infarktus vérzéses transzformációjának és a szisztémás vérzéseknek a rizikóját minimálisan, de statisztikailag szignifikáns módon növeli, ezzel szemben ugyancsak szignifikáns módon csökkenti a stroke ismétlődését, a halálozást, valamint a súlyos rokkantságot. Az hatékonyság csekély, 111 személy kezelése révén érhető el egy kedvezőbb kimenetelű esemény (evidenciaszint: I) (31, 32).

A fentiek alapján akut ischaemiás stroke esetén 24–48 órán belül meg kell kezdeni az acetilszalicilsav adását mindazoknál a betegeknél, akiknél nem ismert kontraindikáció. A thrombolysist követő első 24 órában thrombocytaaggregáció-gátló szer alkalmazása tiltott. Csekély hatékonysága miatt az acetilszalicilsav – arra alkalmas esetekben – nem helyettesítheti a thrombolysist. A hiányzó evidenciák miatt a szekunder prevencióban hosszabb távon az acetilszalicilsavnál bizonyítottan hatékonyabb további thrombocytaaggregáció-gátlók – ADP-receptor-gátlók, GPIIb/IIIa antagonisták, illetve kombinációk (acetilszalicilsav-dipyridamol) – alkalmazását illetően nem fogalmazhatók meg ajánlások (13).

Hemodilúció

Az isovolaemiás hemodilúció hatásait elemző számos nagy esetszámú vizsgálat – úgy a halálozást, mint a rokkantságot illetően – a kezelés eredménytelenségét bizonyította (evidenciaszint: I). A hypervolaemiás hemodilúciót, a gyógyszer indukálta hypertóniát, a reológiai hatású szereket tesztelő tanulmányok kis esetszámúak, nem szolgáltattak meggyőző eredményt (evi-

5. TÁBLÁZAT

Terápiás dózisu antikoaguláns kezelés indikációi akut stroke-ot követően (13)

Cardiogen embolisatio következtében kialakult stroke esetén, ha nagy az akut ismétlődés kockázata (műbillentyű, pitvarfibrilláció, myocardialis infarctus kimutatott fali thrombussal, bizonyított bal pitvari thrombus).

Thrombophyliának tulajdonítható stroke (protein S- vagy protein C-hiány, APC-rezisztencia).

Agyi artéria disszekciója okozta stroke.

Stroke-ot okozó extracranialis vagy intracranialis stenosis (extracranialis stenosis az indikált rekonstrukciós műtéig terjedő szakaszban, illetve tünetet okozó intracranialis stenosis).

Crescendo TIA.

Progresszív stroke.

Sinusthrombosis.

APC: aktivált protein C; TIA: tranziens ischaemiás attack

denciaszint: II–V). Ezek a módszerek a jelenleg rendelkezésünkre álló tények alapján nem ajánlhatók az akut ischaemiás stroke kezelésére (evidenciaszint: I) (13, 14, 33).

Neuroprotektív szerek

Nagyszámú, változatos hatásmódú, potenciálisan neuroprotektív szer hatékonyságát vizsgálták különböző esetszámmal, indikációs kritériumokkal és alkalmazási időablakkal végzett vizsgálatban, anélkül, hogy meggyőző hatékonyságot sikerült volna bizonyítani. Jelen eredmények alapján egyetlen neuroprotektív hatásúnak jelölt gyógyszer sem igazolt hatású az akut stroke-betegek kezelésére (evidenciaszint: I) (13, 14, 34).

IRODALOM

- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-4.
- Józan P. Az agyérbetegségek halandóságának néhány fontosabb jellemzője. *Agyérbetegségek* 1998;4:2-6.
- Freitas GR, Bogousslavsky J. Primary stroke prevention *European Journal of Neurology* 2000;7:1-14.
- Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Circulation* 2001;103:163.
- Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, Goldstein LB, Gorelick PB, Kelly-Hayes M, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 1999;30:1991-4.
- Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease. Prevention in clinical practice: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2003;24:1601-10.
- Welch KM, Reis DJ, Caplan LR, Siesjö BK, Weir B. In: Primer on cerebrovascular diseases. *Academic Press*; 2000. p. 23-78.
- Adams HP, del Zoppo GJ, von Kummer R. In: Management of Stroke. *Professional Communications Inc.*; 2002. p. 83-137.
- Adams H, Brott T, Crowell R, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1901-14.
- 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.
- Adams H, Brott T, Furlan A, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94:1167-74.
- European Stroke Initiative. European stroke initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-51.
- 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.
- Adams H, Adams R, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-83.
- Hacke W, Kaste M, Olsen TS for the EUSI Executive Committee. Acute treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;Suppl3:22-33.

16. *The European Ad Hoc Consensus Group.* European Strategies for Early Intervention in Stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:315-24.
17. Wang MY, Lavine SD, Soukiasian H, et al. Treating stroke as a medical emergency. *Neurosurgery* 2001;48(5):1109-15.
18. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, et al. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1401-5.
19. Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998;29:1504-9.
20. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, et al. Blood glucose, glycosylated hemoglobin, and outcome of ischemic brain infarction. *J Neurol Sci* 1992;111:59-64.
21. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke* 1997;28:866-72.
22. Hacke W, Riegleb P, Stingele R. Thrombolysis in acute cerebrovascular disease: indications and limitations. *Thrombosis and Haemostasis* 1999;82(2):983-6.
23. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systemic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;350:607-14.
24. Goldstein LB, Edwards MG, Wood DP. Delay between stroke onset and emergency department evaluation. *Neuroepidemiology* 2001;20(3):196-200.
25. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL. Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20(2):65-76.
26. Barber PA, Zhang J, Demchuk A, et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56(8):1015-20.
27. Grund M, von Kummer R, Sobesky J, et al. Relevance of early CT abnormalities in acute stroke. *Lancet* 1997;350:1595-6.
28. NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. *Stroke* 1997;28:2119-25.
29. del Zoppo GJ, Higashida RT, et al. PROACT: a phase II randomised trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT investigators. *Stroke* 1998;29:4-11.
30. Illon WP. Intraarterial thrombolysis for cerebral infarction: To treat or not to treat, and how? *AJNR* 1999;20:217-22.
31. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
32. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised, placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
33. The Hemodilution in Stroke Study Group. Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke: results of a randomised multicenter trial using pentastarch. *Stroke* 1989;20:317-23.
34. Zivin JA. Neuroprotective therapies in stroke. *Drugs* 1997;54(Suppl3):83-9.



„STROKE-BETEGEM VAN”

Tudományos továbbképző konferencia családorvosok részére

Időpont: 2005. március 24., 10.00–16.00

Helyszín: Belügyminisztérium Központi Kórház és Intézményei Előadóterem, 1071 Budapest, Városligeti fasor 9–13.

A programból

Rizikófaktorok, rizikóbecslés, a családorvos lehetőségei a stroke megelőzésében – Bereczki Dániel (Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika)

A családorvos első teendői stroke gyanúja esetén, tünetek, felismerés, elkülönítő kórisme, a kezelés szempontjai – Pongrácz Endre (BM Központi Kórház, Neurológiai-Stroke Osztály)

Mi történik a stroke-beteg intézeti ellátása során? – Nagy Zoltán (Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Agyérbetegségek Országos Központja)

A stroke-beteg az intézeti kibocsátás után, a gondozás és másodlagos prevenció a családorvos szempontjából – Horváth Sándor (Flór Ferenc Kórház, Neurológiai Osztály, Kistarcsa)

A stroke-beteg otthon – Csiba László (Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika)

Kerekasztal-megbeszélés Csiba László vezetésével

A konferencia sikeres tesztvizsga esetén előreláthatólag 10 kreditpont szerzését jelenti.

Részvételi díj: 5000 Ft, a helyszínen fizetendő.

Regisztráció: március 24-én 8.30-tól. (A gyorsabb regisztráció érdekében jelentkezéskor a levélben kérjük megjelölni a cég nevét, címét, ha áfá-s számlát kér.)

Jelentkezés: Dr. Pongrácz Endre osztályvezető főorvos, BM Központi Kórház,

1071 Budapest, Városligeti fasor 9–13. E-mail: epongacz@bm.gov.hu,

telefon: (1) 462-5637, (30) 954-4704, fax: (1) 462-5611.

Jelentkezési határidő: 2005. március 15.