

International Stroke Trial - przebieg badań w Polsce

International Stroke Trial - the Polish study

ARLETA KUCZYŃSKA-ZARDZEWAŁY

Z Kliniki Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: *International Stroke Trial (IST)* ma na celu wiarygodną ocenę ryzyka i korzyści, jakie wynikają z zastosowania kwasu acetylosalicylowego i podskórnie podanej heparyny w ostrej fazie udaru mózgowego - leczenia prostego i łatwego do zastosowania, które może znacznie zmniejszyć śmiertelność i niesprawność chorych. W próbie stosuje się aspirynę 300 mg/dobę, heparynę w dawce małej 2 x 5000 j.s.c. lub średniej 2 x 12500 j.s.c. lub kombinację dwóch leków podawanych przez 14 dni ostrej fazy udaru mózgu. Część chorych wg randomizacji trafia do grupy "bez leku". Pacjenci z Polski stanowią 1,6% chorych zrandomizowanych w IST. W dniu 1.09.1994 r. w IPiN w Warszawie 14-dniową obserwację ukończyło 74 chorych z niedokrwiennym udarem mózgu, 6-miesięczną obserwacją objęto 30 chorych. Śmiertelność w ciągu 14 dni od początku udaru wyniosła 9,5%, po 6 miesiącach 40%.

SUMMARY: *The aim of the International Stroke Trial (IST) is a reliable assessment of risks and benefits of a simple and easy treatment, i.e. acetylosalicylic acid, and subcutaneously heparin administration in the acute stage of brain stroke. The treatment may considerably reduce mortality and disability of patients after brain stroke. In the sample studied either aspirin (300mg per 24 hours), or heparin (in two doses: small, 2 x 5000 units, or moderate, 2 x 12500 units), or a combination of the two pharmaceuticals are administered for 14 days during the acute stage of cerebral stroke. Some patients are randomly assigned to the "no medication" condition. Patients from Poland constitute 1,6% of the IST randomized sample. As of 1 September 1994, 74 patients with ischaemic brain stroke completed 14-day follow-up, while 30 patients - a 6-month follow up. Mortality rate within 14 days from brain stroke was 9,5%, amounting to 40% within the following 6 months.*

Słowa kluczowe: profilaktyka udarów / leki antyagregacyjne / International Stroke Trial

Key words: stroke prevention / antiaggregating medication / International Stroke Trial

W chwili obecnej nie ma skutecznego leku, który zmniejszałby obszar uszkodzenia tkanki nerwowej w przebiegu ostrej fazy udaru mózgu. Leczenie chorych z udarem mózgu polega głównie na utrzymaniu właściwego ciśnienia krwi, prawidłowych wartości hematokrytu, poprawie krążenia ogólnego, leczeniu chorób towarzyszących, zapobieganiu niebezpiecznym powikłaniom wynikającym z częściowego lub całkowitego unieruchomienia chorego przez skutki udaru mózgu, m.in. zakrzepicy żył kończyn dolnych i zatorowości płucnej.

Jedną z części takiego kompleksowego leczenia ostrej fazy udaru może być "wczesne" podanie leków antyagregacyjnych lub antykoagulacyjnych. *Aspiryna* ma właściwości antyagregacyjne, blokuje cyklooksygenazę, enzym kaskady kwasu arachidonowego i zapobiega syntetyzowaniu tromboksanu A₂, najsilniejszego stymulatora agregacji płytek, a więc tym samym zapobiega tworzeniu zakrzepów.

Heparyna jest antykoagulantem, który poprzez nasilenie działania antytrombiny III hamuje aktywność czynników krzepnięcia:

trombiny, Xa, IXa, XIa, XIIa, zapobiegając tworzeniu zakrzepów tętniczych i żylnych. W *małych dawkach*, tzw. profilaktycznych, tj. 2-3 razy 5000 j.s.c. działa głównie poprzez hamowanie czynnika X i zapobiega przede wszystkim tworzeniu zakrzepów żylnych i zatorów z nimi związanych. Takie dawki heparyny są związane z bardzo małym ryzykiem krwotoków, ale wydaje się, że mają znikomą wpływ zapobiegawczy na tworzenie zakrzepów tętnic mózgowych.

Średnie dawki heparyny (2 x 12500 j.s.c.) dają dodatkowo większą szansę zapobiegania tworzeniu się skrzeplin w sercu po zawale mięśnia serca, choć związane są z nieco większym ryzykiem powikłań krwotocznych.

Pełne dożylnie dawki heparyny, które są najprawdopodobniej najbardziej skuteczne w zapobieganiu tworzenia się zakrzepów naczyń tętniczych, wydają się zbyt ryzykowne w zastosowaniu w udarze niedokrwinnym mózgu ze względu na duże ryzyko krwawień.

Obie grupy leków mają jednak potencjalną możliwość zmniejszenia obszaru niedokrwienia mózgu, a tym samym deficytu neurologicznego oraz zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnego udaru, zakrzepu żył głębokich czy zatorowości płucnej.

Dotychczasowe próby kliniczne dotyczą głównie "*późniejszego*" podania wymienionych leków, tj. - w kilka tygodni lub miesięcy po udarze mózgu czy zawale mięśnia sercowego. Wyniki 200 prób klinicznych jednoznacznie udowodniły, że długoterminowe

leczenie antyagregacyjne po ostrym incydencie zaburzeń krążenia w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia następnych incydentów naczyniowych, m. in. udaru mózgu, zawału mięśnia serca i śmierci z powodu powikłań naczyniowych. Zestawiono to w tabl. 1.

Niewiele prób klinicznych dotyczy "*wczesnego*" podawania leków antyagregacyjnych.

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w ostrej fazie zawału mięśnia serca zmniejsza wczesną śmiertelność i pozwala uniknąć 24 zgonów na 1000 leczonych pacjentów. Nie jest znany wpływ podania leku antyagregacyjnego we wczesnej fazie udaru mózgu na śmiertelność chorych. Do tej pory nie przeprowadzono dużych, randomizowanych badań o takim celu.

Podobny brak danych dotyczy zastosowania leków antykoagulacyjnych. Nie jest znany wpływ heparyny podanej w ostrej fazie udaru mózgu na śmiertelność, niesprawność chorych i występowanie zatorowości płucnej. Na podstawie 10 małych prób wiadomo jedynie, że "*wczesne*" podanie heparyny w udarze mózgu zmniejsza ryzyko powstania zakrzepów żył głębokich u około 81% pacjentów, przy nieznacznym, nieistotnym statystycznie wzroście ukrwotoczenia ogniska udarowego (ok. 6.9% w grupie kontrolnej, 7.5% w grupie otrzymującej heparynę).

International Stroke Trial (IST) ma na celu wiarygodną ocenę ryzyka i korzyści, jakie wynikają z zastosowania kwasu acetylosalicy-

Tablica 1. Zestawienie wyników badań nad długoterminowym leczeniem antyagregacyjnym po przebyłym ostrym incydencie zaburzeń krążenia.

Przyczyna wysokiego ryzyka	Ogólna liczba zrandomizowanych	Spadek incydentów naczyniowych (% ± SD)	Istotność [p]
Przebyty zawał m. serca	19000	25% ± 4	<0.00001
Przebyty udar dokonany lub TIA	10000	23% ± 4	<0.00001
Inne: choroba naczyń obwodowych migotanie przedsionków stan po operacji naczyniowej	22000	30% ± 4	<0.00001

lowego i podskórnego podanej heparyny w ostrej fazie udaru mózgowego, leczenia prostego i łatwego do zastosowania, które może znacznie zmniejszyć śmiertelność i niesprawność chorych. Rozmiar korzyści tego postępowanie terapeutycznego może być wiarygodnie oceniony jedynie w przypadku randomizowanej próby obejmującej wiele tysięcy pacjentów. IST jest obecnie największym badaniem klinicznym chorych z udarem mózgu.

W próbie stosuje się aspirynę 300 mg/dobę, heparynę w dawce małej 2 x 5000 j.s.c. lub średniej 2 x 12500 j.s.c., lub kombinację dwóch leków podawanych przez 14 dni ostrej fazy udaru mózgu. Część chorych wg randomizacji trafia do grupy "bez leku".

Do próby włączani są chorzy ze świeżym udarem mózgu, tj. do 48 godzin od wystąpienia objawów, z małym, średnim lub dużym deficytem neurologicznym, pod warunkiem, że lekarz nie widzi wyraźnych przeciwwskazań i bezwzględnych wskazań do podania aspiryny lub heparyny. W celu wykluczenia ogniska krwotocznego, CT jest przed randomizacją bezwzględnie wskazana u osób nieprzytomnych. Chorych przytomnych, jeżeli przebieg udaru wskazuje na znikome prawdopodobieństwo udaru krwotocznego, można zrandomizować bez wykonania CT, a badanie wykonać w jak najkrótszym czasie po randomizacji. W przypadku stwierdzenia wówczas krwotocznego ogniska, podawanie leków antyagregacyjnych i antykoagulacyjnych należy natychmiast przerwać.

Próbie IST rozpoczęto 1 marca 1993 r. Do marca 1994 r. brały w niej udział 262 szpitale z 24 krajów. Docelowo przewidziane jest zrandomizowanie 20000 chorych: 5000 będzie otrzymywać aspirynę, 2500 małe dawki heparyny, 2500 średnie dawki heparyny, 2500 małe dawki heparyny i aspirynę, 2500 średnie dawki heparyny i aspirynę, 5000 chorych będzie w grupie bez leku. Oceny stanu neurologicznego chorych dokonuje się w dniu randomizacji, po 14 dniach leczenia i po 6 miesiącach wg załączonych protokołów.

Próba ma przede wszystkim na celu wyważenie ewentualnych korzyści i niebezpieczeństw stosowania leków antyagregacyjnych i antykoagulacyjnych w ostrej fazie udaru, ale także udzielenie odpowiedzi na następujące pytania:

- (1) czy podanie we wczesnej fazie udaru mózgu aspiryny zmniejsza śmiertelność chorych w ciągu pierwszych 2 tygodni choroby i wpływa na śmiertelność i stan neurologiczny po 6 miesiącach w porównaniu z grupą bez leków,
- (2) czy podanie heparyny w dawce małej lub średniej zmniejsza śmiertelność chorych w ciągu 2 tygodni i wpływa na śmiertelność i poprawę stanu po 6 miesiącach w porównaniu z grupą bez leku,
- (3) porównanie śmiertelności i stanu neurologicznego grupy otrzymującej aspirynę z heparyną z grupą leczoną samą aspiryną lub heparyną,
- (4) ocena skuteczności podawania wymienionych leków w zależności od czasu wdrożenia leczenia od początku udaru, tj. 0-3 godz., 3-6 godz., 6-12 godz., 12-24 godz., 24-48 godz.,
- (5) ocena skuteczności tego leczenia w zależności od innych czynników, np. uwidocznienia ogniska w CT, wieku chorych, stanu świadomości, obecności migotania przedsionków itp.,
- (6) ocena, czy podawanie tych leków wpływa na częstość występowania zatorowości płucnej, kolejnego udaru niedokrwinnego lub krwotocznego.

Zakończenie próby przewidziane jest w 1995 r. i wtedy zostaną opublikowane jej wyniki.

W Polsce, w International Stroke Trial (IST) biorą udział 4 ośrodki: Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinika Neurologii AM w Zabrze, Specjalistyczny Szpital w Gdańsku, Klinika Neurologii AM w Katowicach. Pacjenci z Polski stanowią 1.6% chorych zrandomizowanych w IST. Do 1.09.1994 r. pełną 14-dniową obserwację ukończyło w IPIŃ 74 chorych z niedokrwinnym udarem

mózgu, 6-miesięczną obserwacją objęto 30 chorych, w tym 56% kobiet i 44% mężczyzn w wieku: do 54 lat - 13%, od 55 do 64 lat - 17%, od 65 do 74 lat - 26%, od 75 do 84 lat - 29%, powyżej 84 lat - 15%. Chorzy starsi powyżej 74 lat stanowili prawie połowę badanych, tj. 44%.

Ilość godzin, która upłynęła od wystąpienia udaru do czasu randomizacji przedstawiała się następująco: 0-3 godz. - 5% chorych, 3-6 godz. - 18%, 6-12 godz. - 21%, 12-24 godz. - 30%, 24-48 godz. - 26%. Przy przyjęciu do szpitala w pełni przytomnych było 63% chorych, podsypiających - 33%, w śpiączce - 4%.

Badanie komputerowe głowy przed randomizacją wykonano u 60% chorych, w terminie późniejszym u 40% chorych. U 6 chorych w wykonanym po randomizacji CT ognisko udarowe miało charakter krwotoczny, u chorych tych leczenie objęte próbą przerwano w pierwszej dobie.

Objawy niepożądane w trakcie stosowania Calcipiryny obserwowano u 3 chorych: u jednego - niewielkie krwawienie z przewodu pokarmowego, u jednego - nasilone wylewy w tkance podskórnej brzucha i trombocytopenię, i u jednego - nacieki zapalne w miejscu podania leku. U 2 pierwszych chorych przerwano

podawanie Calcipiryny, u trzeciego chorego lek podano w udo i nie obserwowano w tym miejscu nacieków. U żadnego z chorych objawy niepożądane po Calcipirynie nie były przyczyną zgonu ani pogorszenia stanu neurologicznego.

Spośród 74 chorych zakwalifikowanych do IST z potwierdzonym w CT udarem niedokrwiennym mózgu w ciągu 14 dni zmarło 7 (9.5%). Podobną śmiertelność odnotowano w Portugalii i na Węgrzech, wyższą w Czechosłowacji i Zjednoczonym Królestwie. 5 chorych zmarło z powodu udaru mózgu, 2 w wyniku powikłań internistycznych.

U 30 chorych zakończono 6-miesięczną obserwację. Całkowita śmiertelność w tym okresie czasu wyniosła 40% (o 6% więcej niż w Zjednoczonym Królestwie). Spośród pozostałych chorych, u 8 (23%) objawy neurologiczne wycofały się całkowicie, u 6 (20%) objawy neurologiczne nie wycofały się całkowicie, ale chorzy są samodzielni, 4 chorych (13%) wymaga stałej pomocy osób drugich.

PIŚMIENNICTWO

Materiał opracowano na podstawie protokołu IST i wyników własnych.

Adres: Dr Arleta Kuczyńska-Zardzewiały, Klinika Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN, Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa