

Od eksperymentu do praktyki klinicznej w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu

Prof. Adam Stępień
Klinika Neurologii,
Wojskowy Instytut Medyczny
W Warszawie



Udar: fakty i mity

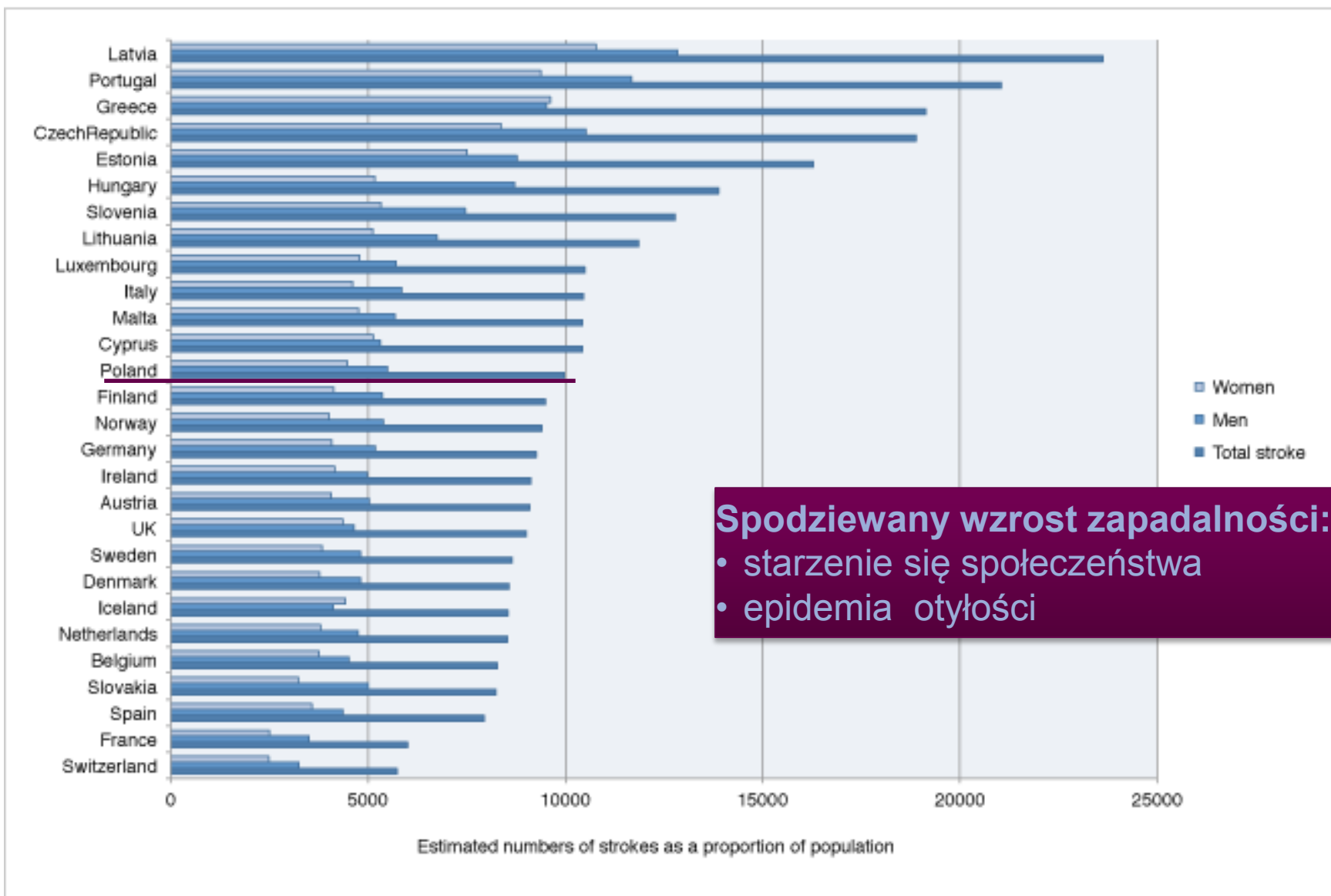
Mity

- nie można mu zapobiec
- nie można go leczyć
- to choroba „ludzi starych”
- brak skutecznego leczenia
- ustępowanie objawów trwa do 6 mcy potem objawy nigdy się nie wycofają

Fakty

- 80% udarów można zapobiec
- wymaga pilnego leczenia
- występuje też u młodych
- wczesne leczenie może spowodować całkowite ustąpienie niedowładów
- objawy mogą nigdy nie wycofać się całkowicie ale poprawa stanu neurologicznego może zachodzić do 3 lat

Epidemiologia

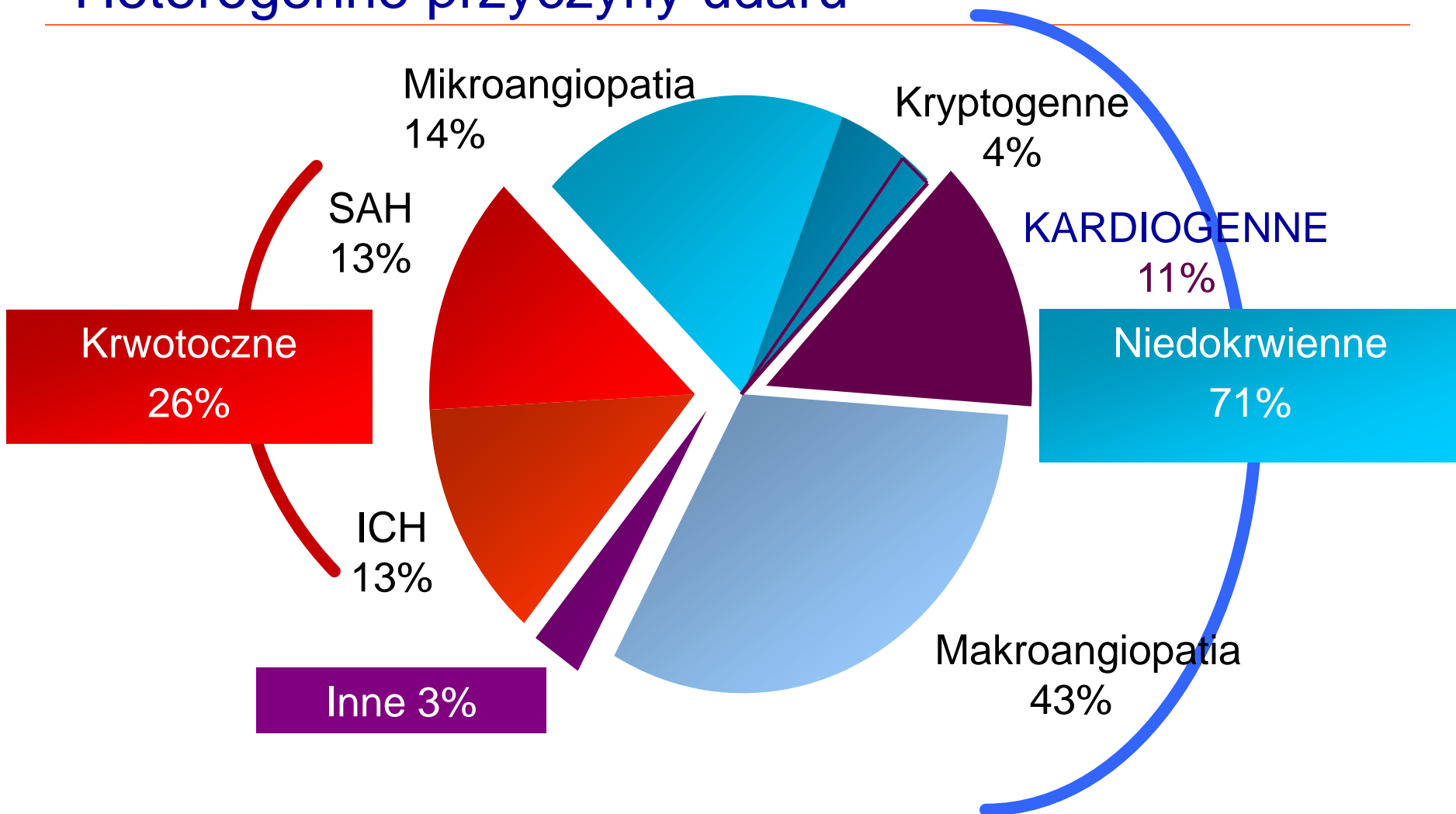


Koszty leczenia udaru w Polsce 2012 r

- Koszty bezpośrednie: 545 mln zł
 - + Rehabilitacja: 160 mln zł
- Koszty pośrednie: 700 mln zł
-
- SUMA 1 405 mln zł
- Budżet NFZ 62 144 mln zł

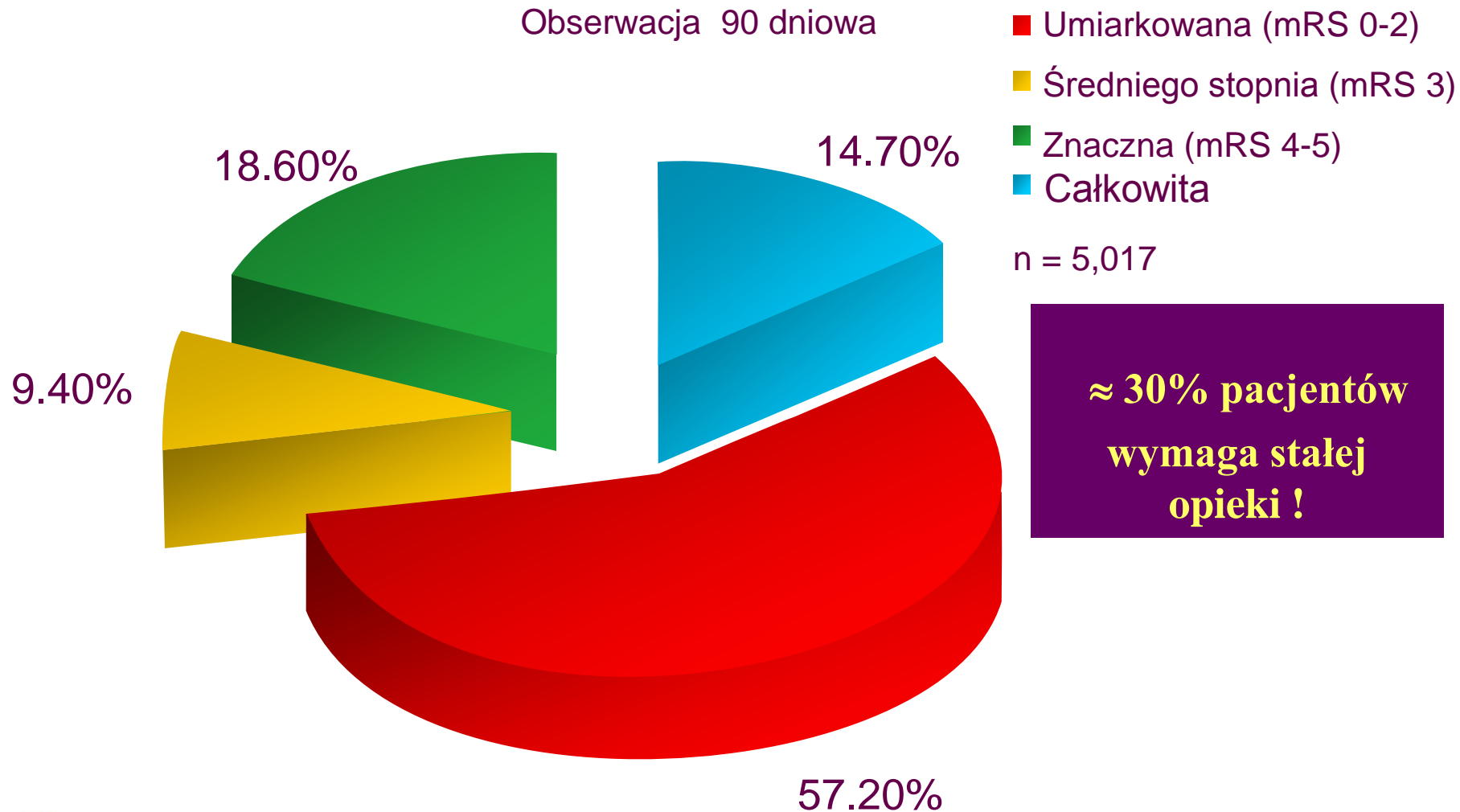


Heterogenne przyczyny udaru



Rokowanie w udarze niedokrwiennym

Obserwacja 90 dniowa



Deklaracja Helsingborska - 1996

- ▶ Umieralność 30 dniowa < 20%
- ▶ Umieralność poudarowa dwuletnia < 20%
 - ▶ Umieralność z powodu chorób naczyniowych < 40%
- ▶ Samodzielność w życiu codziennym > 70%
- ▶ Powszechna profilaktyka wtórna !!!
- ▶ Powszechne leczenie w oddziałach specjalistycznych
 - ▶ Powinno trwać tak długo jak wymaga tego dobro chorego i rodziny !!!
- ▶ Powszechna specjalistyczna rehabilitacja



INTERSTROKE

- w 80% przypadków udar mózgu związany jest z występowaniem pięciu czynników ryzyka:
 - nadciśnienia tętniczego (**Prawidłowe BMI ważniejsze od kondycji fizycznej** w prewencji wysokich wartości ciśnienia tętniczego)
 - niktynizmu,
 - otyłości brzusznej,
 - diety wysokobiałkowej z ograniczeniem spożycia owoców,
 - braku regularnych ćwiczeń fizycznych.

1 .Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. www.thelancet.com .

2. Kuklina EV, Yoon PW, Keenan NL. Prevalence of coronary heart disease risk factors and screening for high cholesterol levels among young adults, United States, 1999-2006. *Ann Fam Med* 2010; 8:327-333.



Problemy chorych z udarem mózgu w Polsce

- Duże rozpowszechnienie i nie leczonych czynników ryzyka
 - Nadciśnienie tętnicze
 - Choroba niedokrwienna serca – nie wszyscy leczeni ASA !
 - Migotanie przedsionków – 10% leczonych acenokumarolem !
 - Nikotynizm
 - Narastająca otyłość i zaburzenia gospodarki lipidowej
- Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo – Naczyniowego - POLKARD
 - 170 pododdziałów udarowych



Wiedza na temat **czynników ryzyka udaru** w społeczeństwie (2008 r)

Kategoria	Tak		Nie	
	n	%	n	%
Aktywność fizyczna	10	25,00	30	75,00
Alkohol	13	32,00	5	72,00
Palenie tytoniu	18	45,00	22	55,00
Nieprawidłowa dieta	17	42,00	23	58,00
Otyłość	17	42,00	23	58,00
Schorzenia dodatkowe	33	82,00	7	18,00
Stres	20	50,00	20	50,00
Antykoncepcja	0	0,00	40	



Potencjalne zmniejszenie ryzyka udaru

Czynnik	Zmniejszenie ryzyka
----------------	----------------------------

Nadciśnienie	30% - 40%
---------------------	------------------

Palenie papierosów	50% w ciągu 1. roku przy 5-letnim okresie „bez”
---------------------------	--

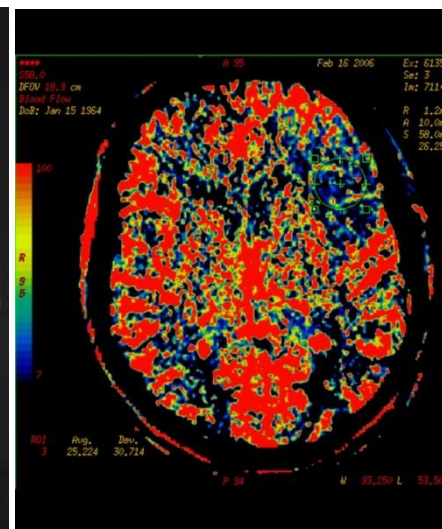
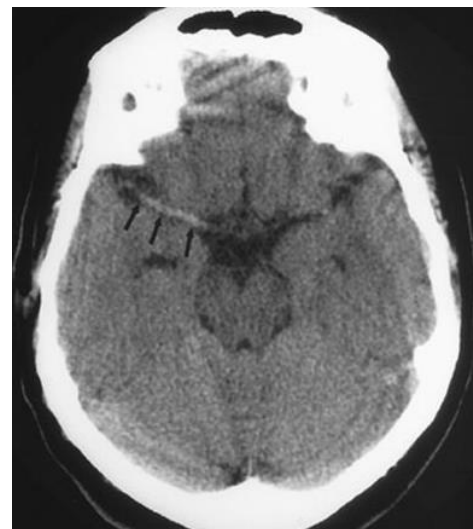
Cukrzyca	44% u pacjentów z jednoczesnym HA ale skutecznie leczonym
-----------------	--

Hiperlipidemia	20-30% przy pomocy statyn – u pacjentów z rozpoznaną MIC
-----------------------	---

Migotanie przedsionków	68% (warfaryna) 21% (aspiryna)
-------------------------------	---

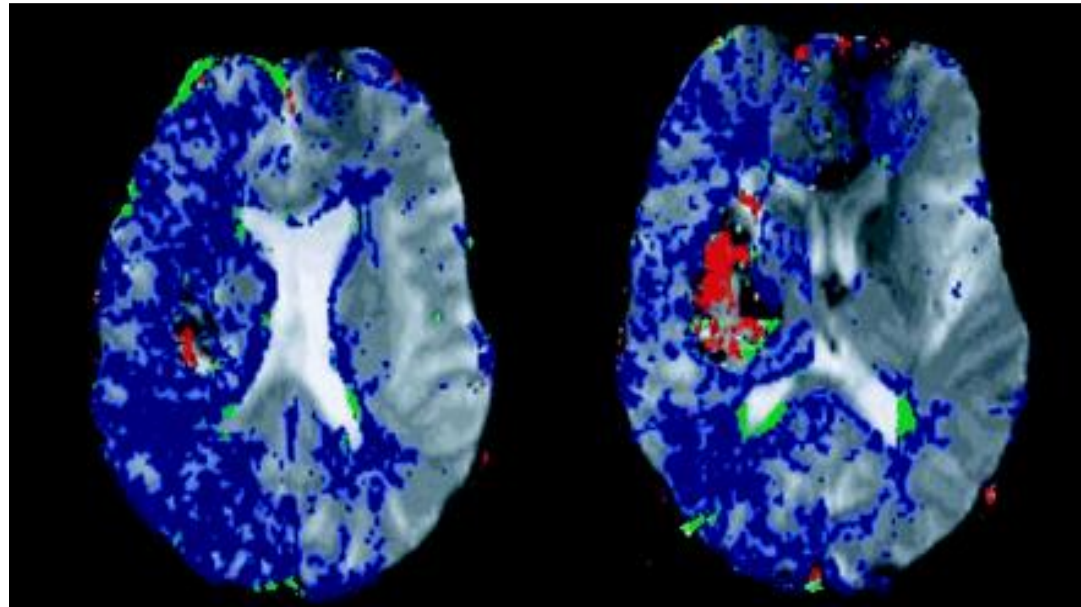


Nowoczesna diagnostyka neuroobrazowa



Zaburzenia dyfuzji i perfuzji w udarze

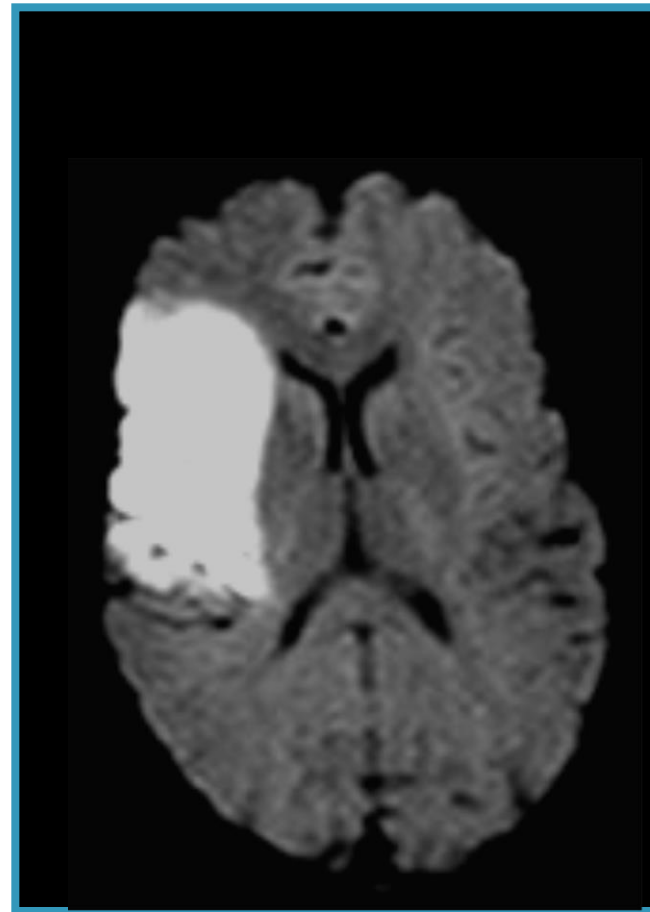
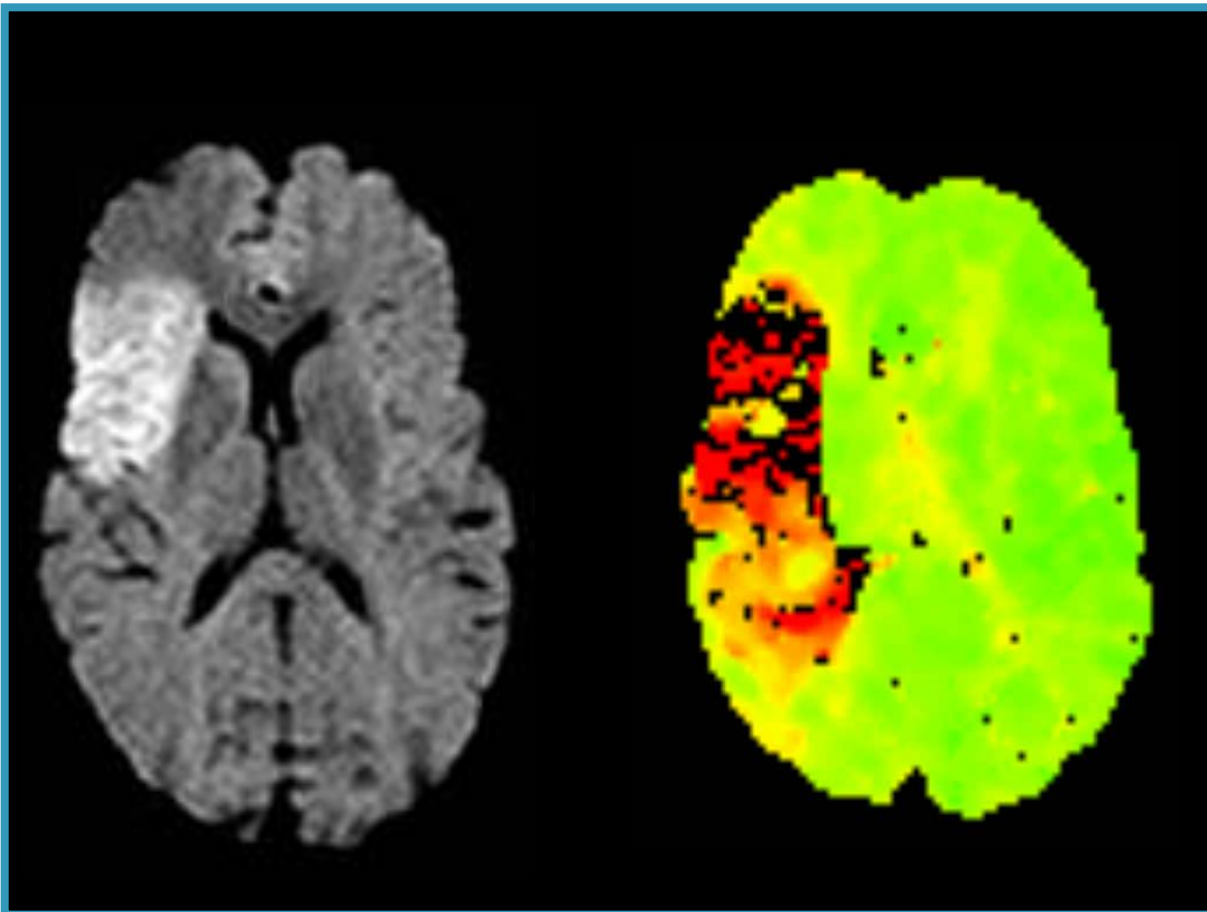
W grupie chorych bez poprawy klinicznej w pierwszym okresie po udarze stopień uszkodzenia tkanki uwidaczniany w DWI koreluje z deficytem klinicznym



MRI w ostrej fazie udaru

Dysproporcja dyfuzji/perfuzji

Końcowa objętość zawału



godziny

dni 14

Najprostsze leczenia - kwas acetylosalicylowy

THE LANCET

THE LANCET

Articles

Articles

CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke

The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group*

International Stroke Trial Collaborative Group*

IST, Lancet 1997, May 31, 1569-1581

CAST, Lancet 1997, 349;June 7, 1641-1649

	Number (%) of those with discharge forms in allocated group		Absolute benefit with aspirin per 1000 (SD)*	2p
	Aspirin (n=10 335)	Placebo (n=10 320)		
Deaths				
All deaths	343 (3.3%)	398 (3.9%)	5.4 (2.6)	0.04
Due to initial stroke	144 (1.4%)	175 (1.7%)	3.0 (1.7)	0.08
Due to recurrent stroke (any type)	99 (1.0%)	108 (1.2%)	0.9 (1.4)	>0.1
Due to other (or unknown) causes	100 (1.0%)	115 (1.1%)	1.5 (1.4)	>0.1
Recurrent stroke (fatal or not)				
All	335 (3.2%)	351 (3.4%)	1.6 (2.5)	>0.1
Ischaemic	167 (1.6%)	215 (2.1%)	4.7 (1.9)	0.01
Haemorrhagic†	115 (1.1%)	93 (0.9%)	-2.1 (1.4)	>0.1
Unknown	53 (0.5%)	43 (0.4%)	-1.0 (0.9)	>0.1
Death or non-fatal stroke	545 (5.3%)	614 (5.9%)	6.8 (3.2)	0.03
Pulmonary embolism				
All	12 (0.1%)	20 (0.2%)	0.8 (0.6)	>0.1
Fatal	5 (0.1%)	10 (0.1%)	0.5 (0.4)	>0.1
Non-fatal	7 (0.1%)	10 (0.1%)	0.3 (0.4)	>0.1
Transfused (or fatal) extracranial bleed				
All	86 (0.8%)	58 (0.6%)	-2.7 (1.2)	0.02
Fatal	39 (0.4%)	31 (0.3%)	-0.8 (0.8)	>0.1
Non-fatal	47 (0.5%)	27 (0.3%)	-1.9 (0.8)	0.02

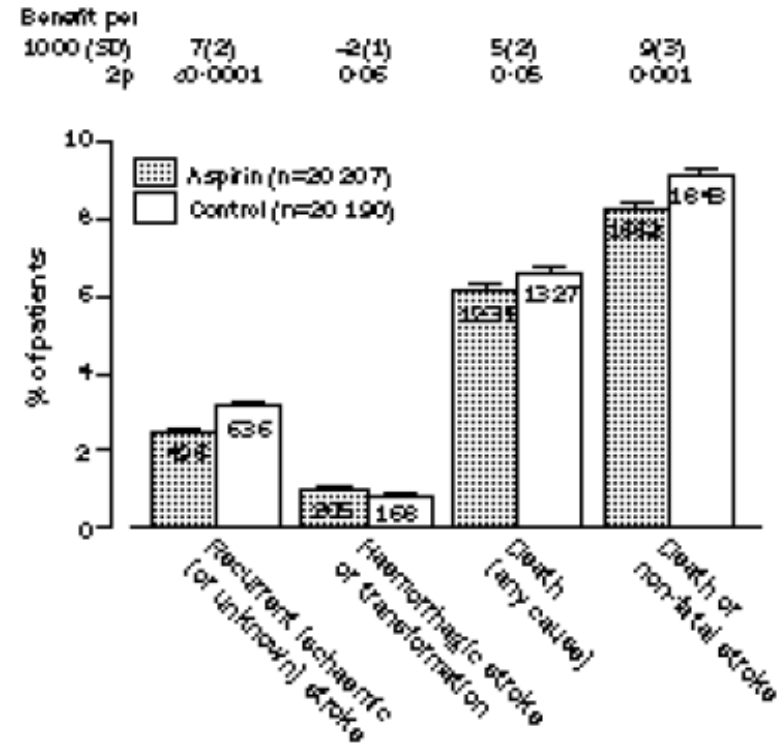
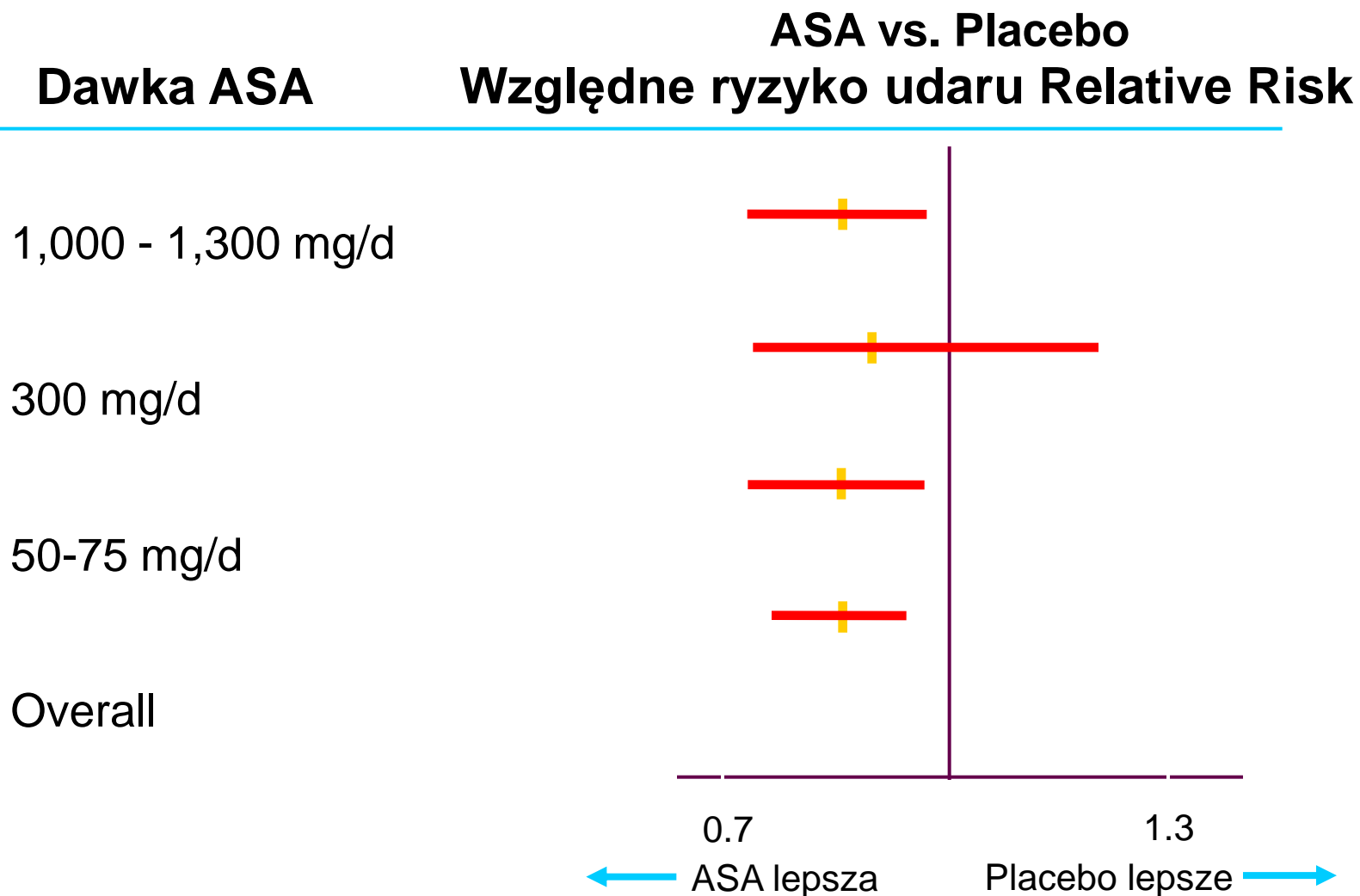


Figure 4: CAST, IST, and MAST-I—overview of absolute effects of early aspirin treatment in acute ischaemic stroke on clinical events during scheduled treatment periods (as in figure 3) Numbers on bars indicate actual number of cases. Error bars—1 SE for percentage.

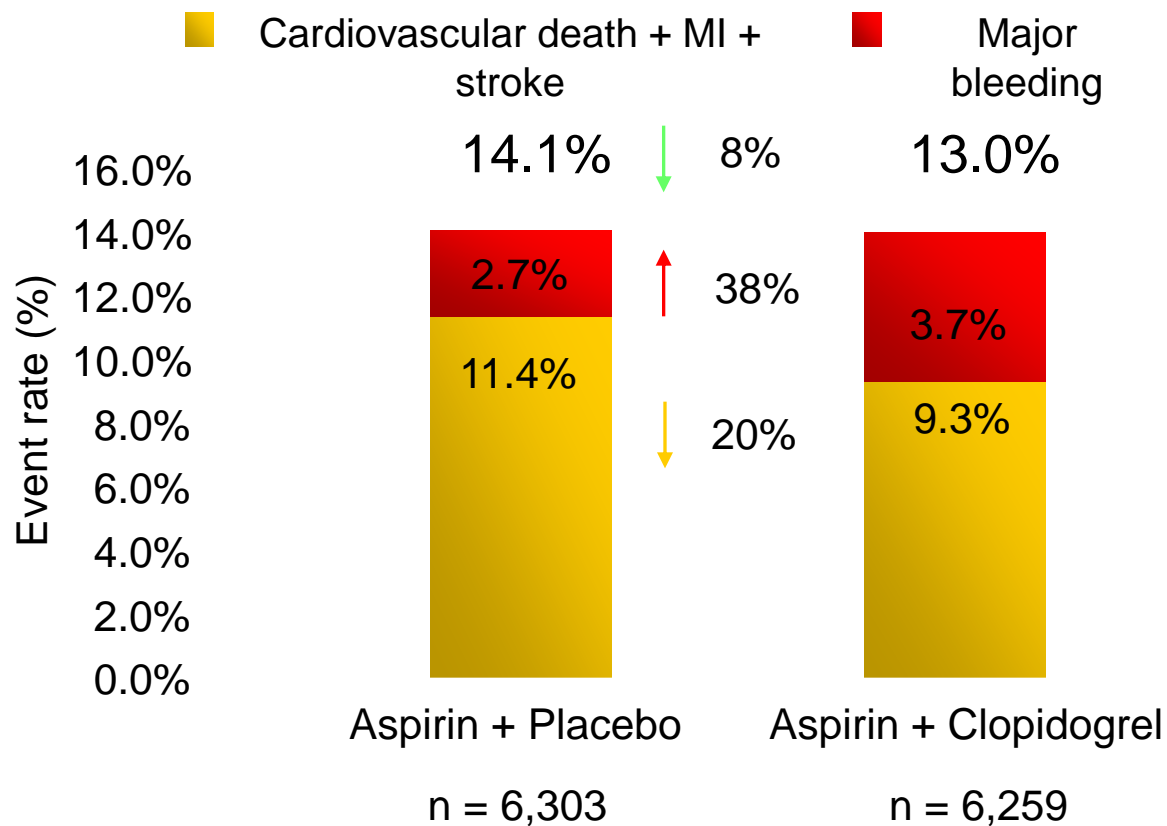
*Negative numbers indicate more events occurred in aspirin than in placebo group. †Includes cerebral haemorrhage or haemorrhagic transformation of original infarct.

Table 2: Main clinical events in hospital during scheduled (4-week) treatment period by allocated treatment

Kwas acetylosalicylowy w zapobieganiu udaru lub TIA



Leczenie skojarzone - badanie CURE:



The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333

DECEMBER 14, 1995

Number 24

TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE rt-PA STROKE STUDY GROUP*

Abstract *Background* Thrombolytic therapy for acute the percentages of patients with neurologic improvement



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 25, 2008

VOL. 359 NO. 13

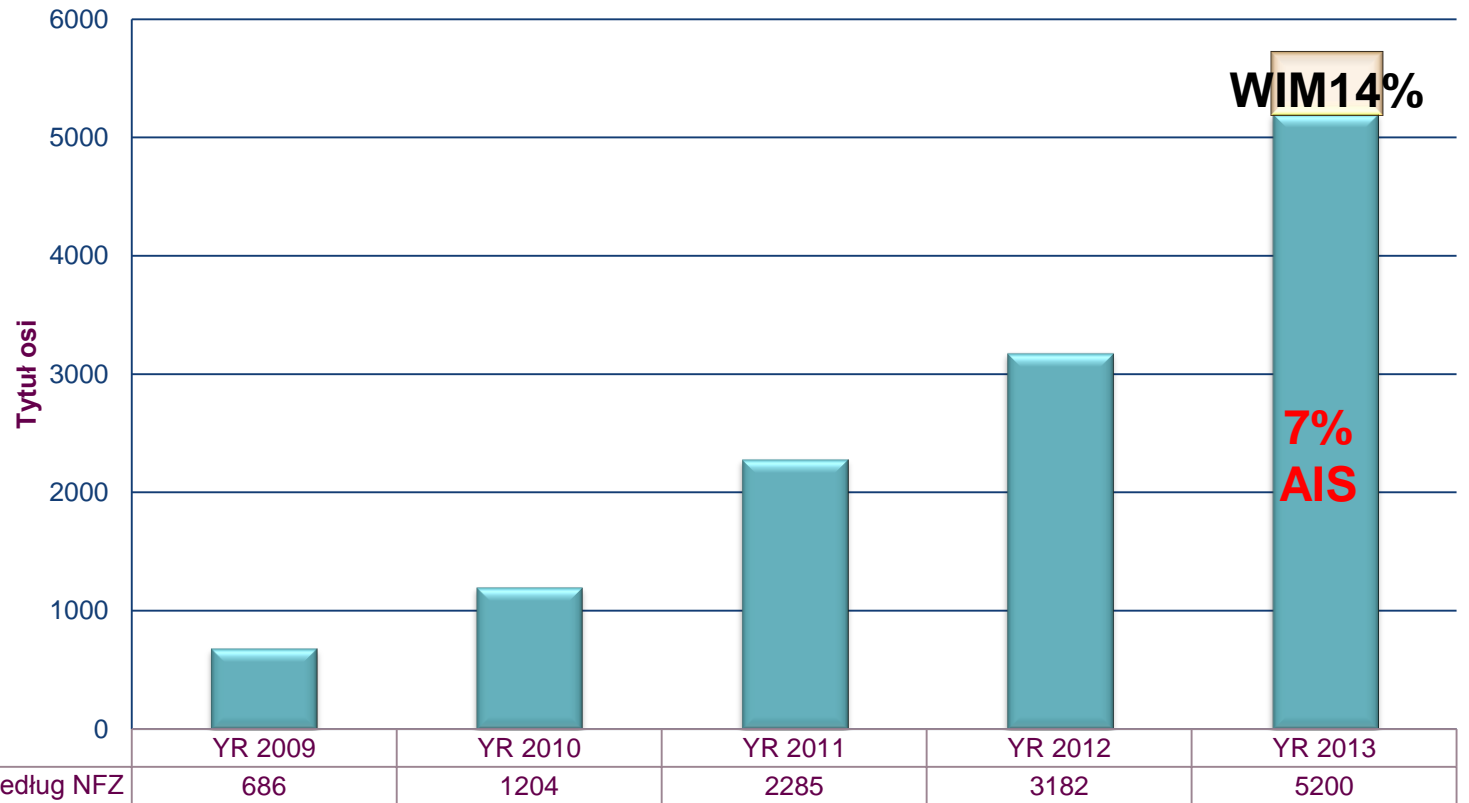
Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke

Werner Hacke, M.D., Markku Kaste, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Miroslav Brozman, M.D., Antoni Dávalos, M.D.,
Donata Guidetti, M.D., Vincent Larrue, M.D., Kennedy R. Lees, M.D., Zakaria Medeghri, M.D.,
Thomas Machnig, M.D., Dietmar Schneider, M.D., Rüdiger von Kummer, M.D., Nils Wahlgren, M.D.,
and Danilo Toni, M.D., for the ECASS Investigators*

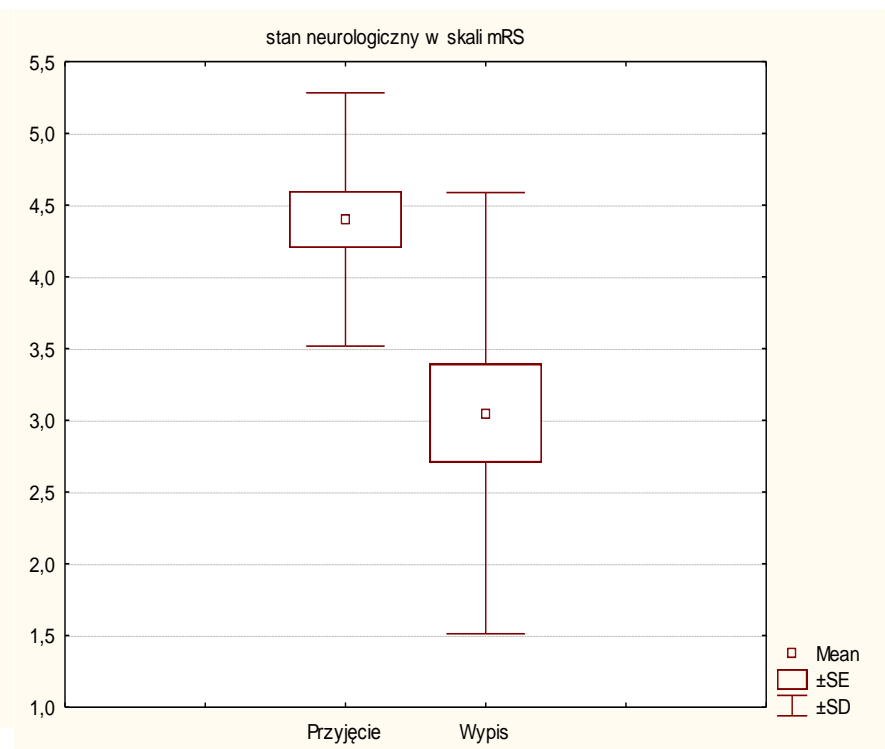
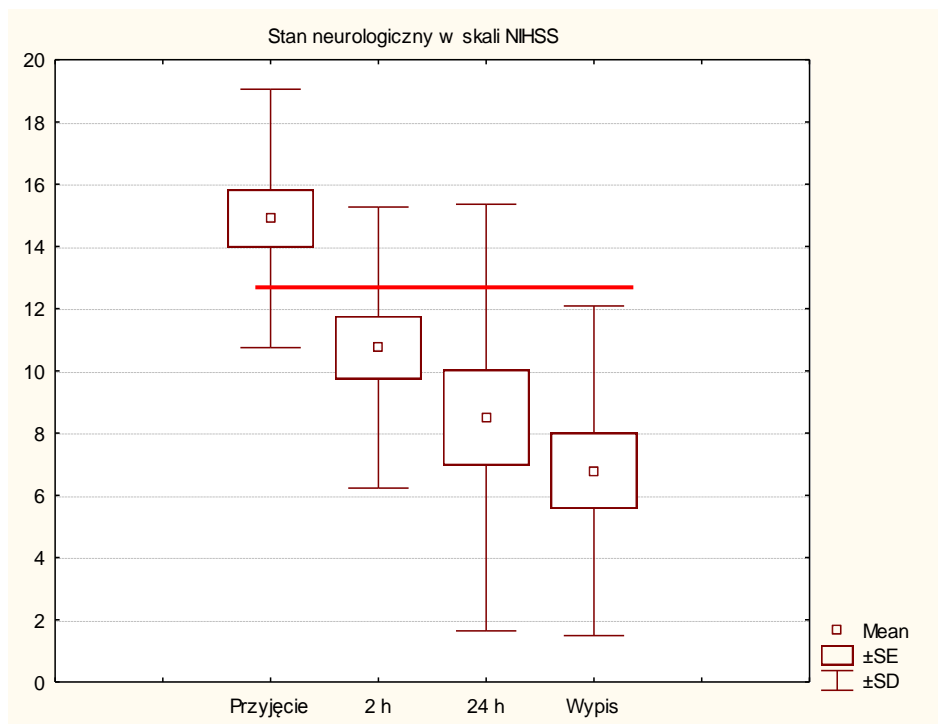


rtPA w Polsce

Liczba chorych leczonych rt-Paw ostatnich 5 latach (NFZ)



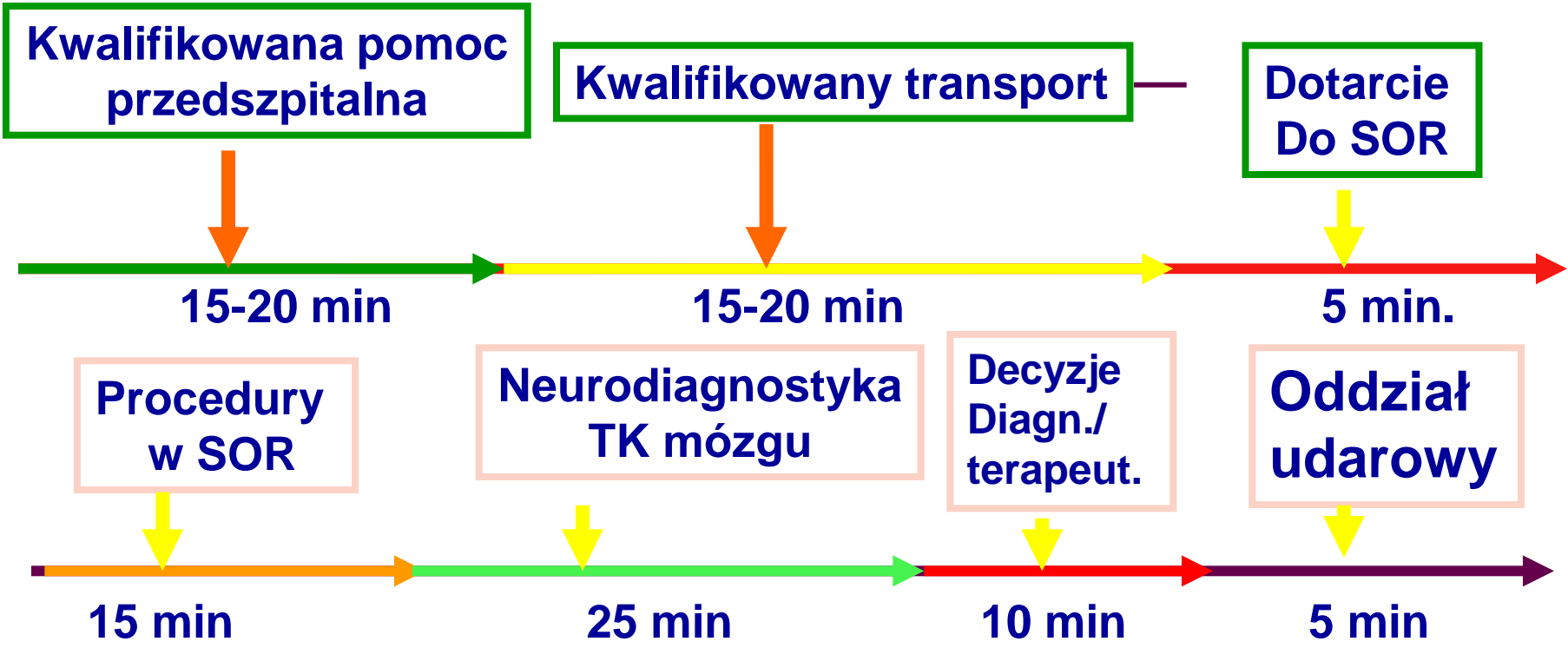
Wyniki leczenia rtPA w Klinice Neurologii WIM



Korzyści z leczenia rtPA

- Leczenie do 3 godz. – **100/1000 pacjentów mniej** dozna udaru zakończonego zgonem lub dużą niesprawnością
- Leczenie do 4.5 h - **55/1000 pacjentów mniej** dozna ciężkiego udaru
- **Wśród 100 leczonych:**
 - **32 osiągnie korzyść,**
 - u 3 dojdzie do pogorszenia stanu neurologicznego,
 - u 65 stan nie zmieni się





Organizacija

**AHA/ASA*
REKOMEN
DACJE**

60 min

Door to needle

25 min

Door to CT

45 min

15 min

Arrival at hospital – imaging results / medical decision



Postępowanie przedszpitalne

Patient: 1: Johnson, Terry R. Vehicle ID: _____ LifeBot



Camera Controls

Fine Control: 

Presets: (CTRL-Click to Set) 

Zoom: In Out

Current Camera:
Overhead Sonogram
Pt Right Side Pt Left Side

Current Video Settings:
Quality: 7: 640 x 480 at 60:1
Rate (fps): 6.7 Avg Size (KB): 7.69

Outgoing Vitals / Waveform

Go to Patient Vitals Panel

Log Vitals Auto 5 min.

Log ECG Auto 3 min.

B / P	Resp	Pulse	Sa O2 Sat.
120 / 58	12	80	97 %

ECG1

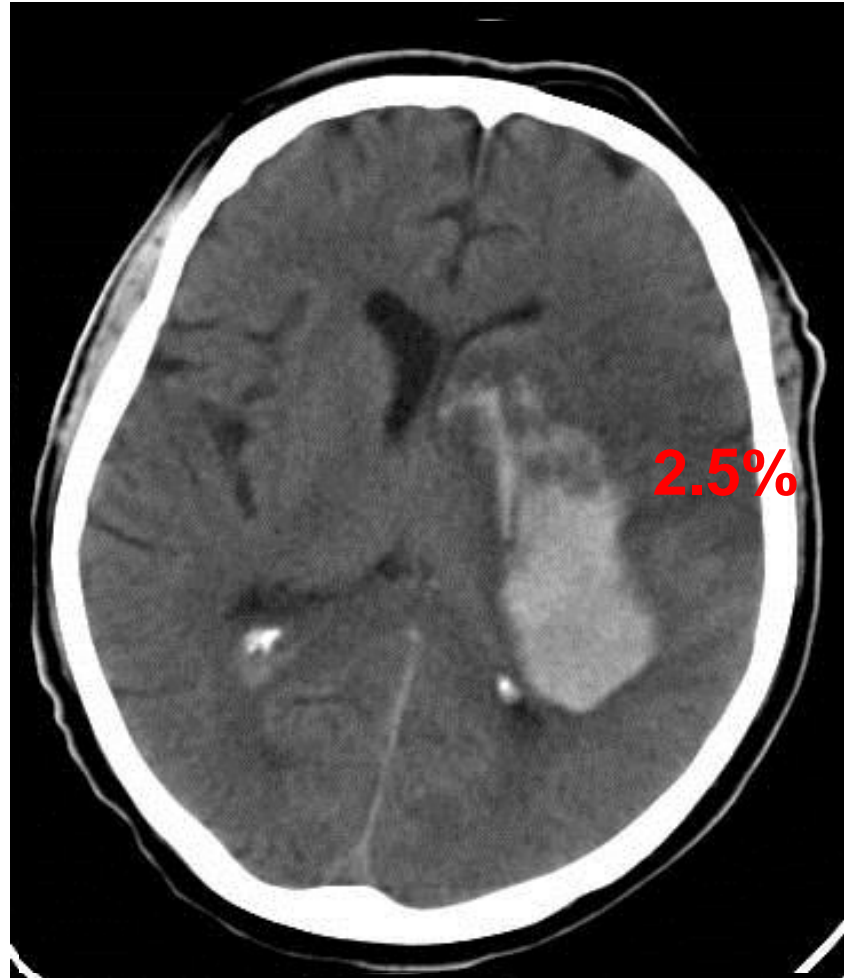


2004-11-17 10:50:41

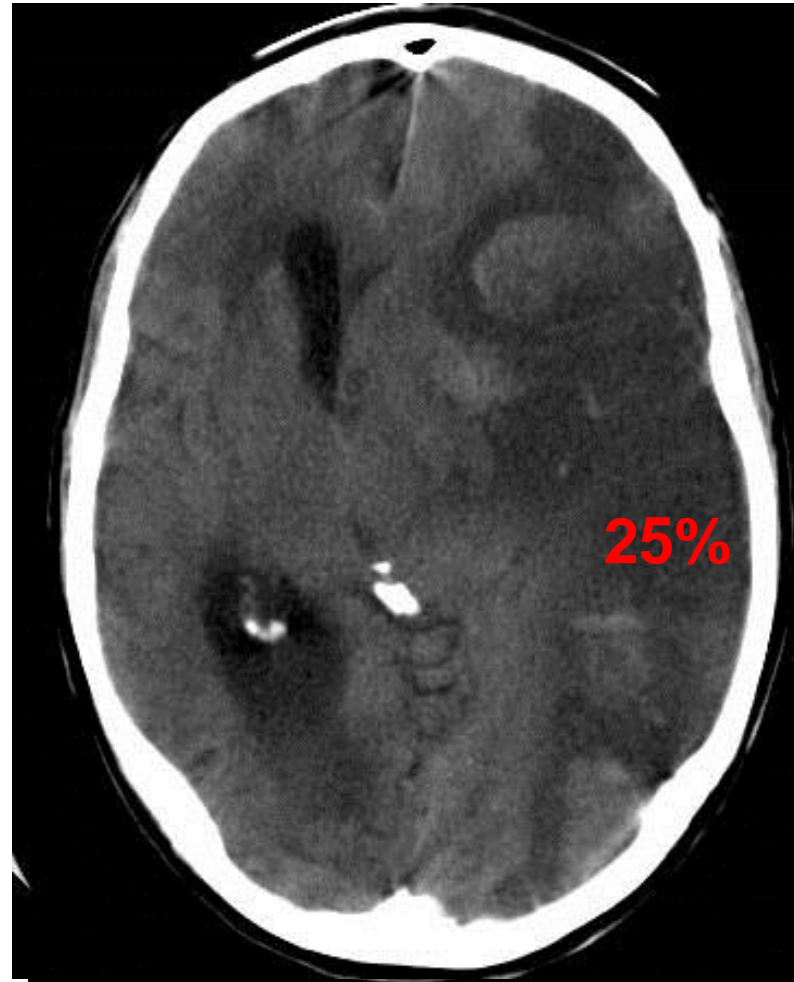
System ePCRecord **Video/Vitals** Map Tracking Information Triage Admin 



Ryzyko związane ze stosowaniem rtPA



Ryzyko związane z nieleczeniem rtPA



W Izbie Przyjęć



3 godziny od wystąpienia udaru



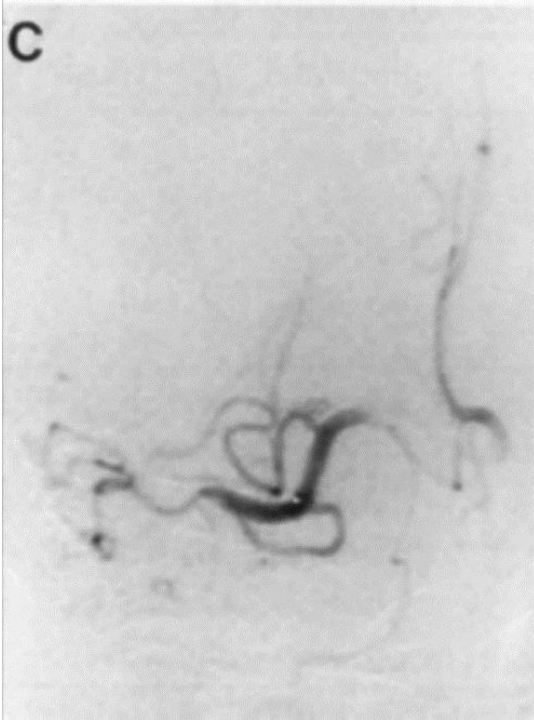
30 godzin po wystąpieniu udaru



Efekt masy

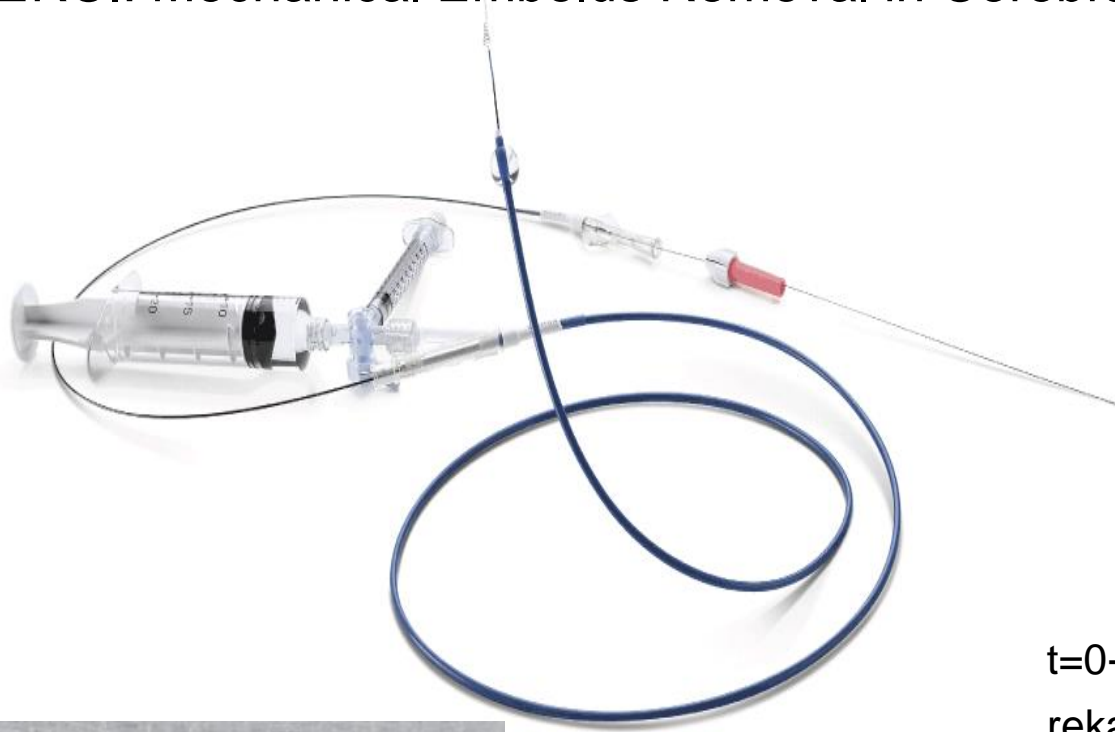


I.C. rt-PA



Leczenie do 8 godzin od zachorowania

MERCI: Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia



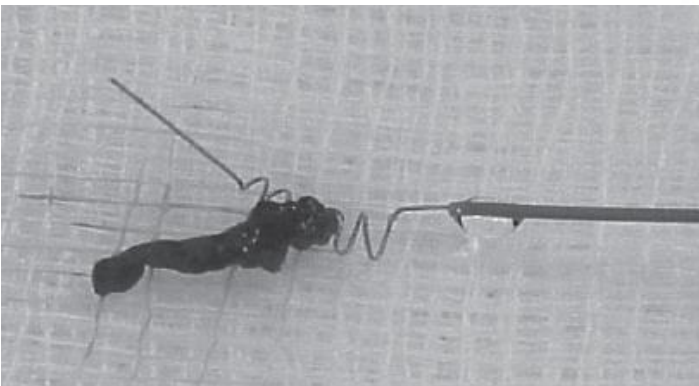
- MERCI
- PENUMBRA
- SOLITAIRE

t=0-8 h

rekanalizacja: 48%

mRS<2: 46%

ICH: 8%

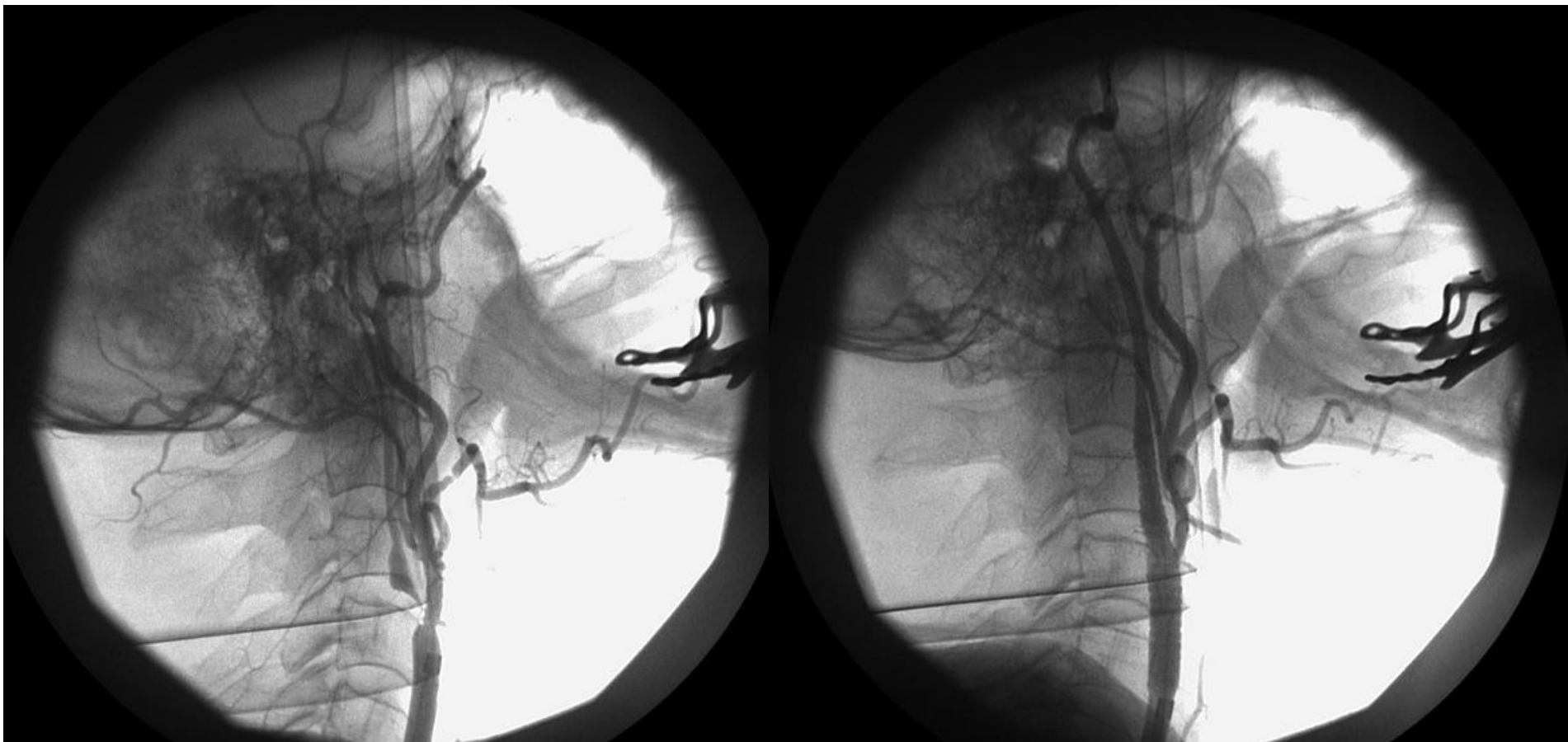


Endarteriektomia vs. stentowanie

Badanie	N	Różnorodność	Wynik
CAVATAS	504	74% - tylko angioplastyka. Niedoświadczeni „naczyniowcy”	Neutralny
SAPPHIRE	307	Głównie bezobjawowi Jeden rodzaj stentu i protekcji	Stenty lepsze
SPACE	1,200	Różne rodzaje stentów i protekcji Tylko 27% z protekcją	Neutralny
EVA-3S	527	Chirurgia bezpieczniejsza niż w innych badaniach	Chirurgia lepsza



Przed i po założeniem stentu



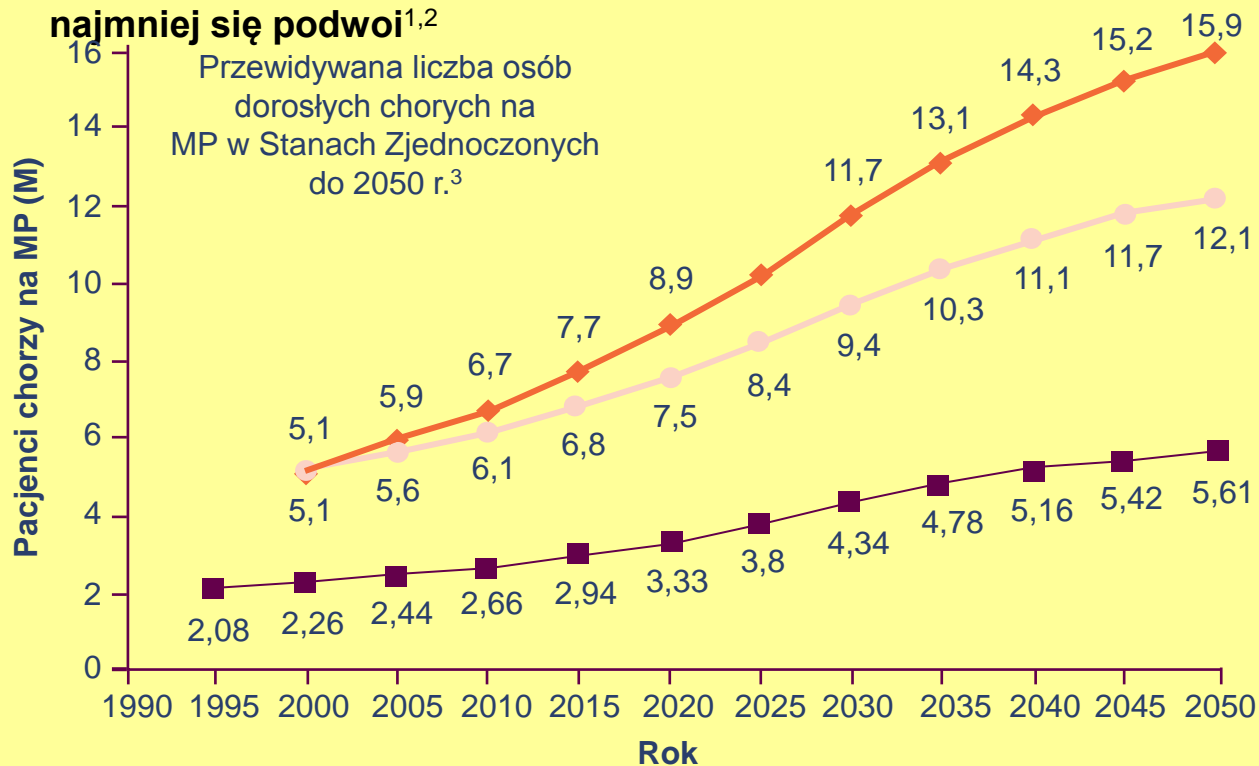
Udar kardiogeny - przyczyny

	% UK	Roczne ryzyko udaru
1. Migotanie przedsionków	45%	2-15%
2. Niewydolność serca + kardiomiopatie	20%	5%
3. Wady zastawkowe + sztuczne zastawki	15%	4-20%
4. Zawał serca powikłany skrzepliną przyścienną	10%	15%
5. Zapalenie wsierdzia / <i>Staphylococcus aureus</i> /		20%
6. PFO	10%	<5%
7. [...]		



Zapadalność na MP rośnie

- **13% w ciągu ostatnich 20 lat¹**
- Szacuje się, że w związku ze starzeniem się populacji w ciągu następnych 50 lat wartość ta **co najmniej się podwoi^{1,2}**



Dane z Mayo Clinic
(przy założeniu, że zapadalność na MP będzie rosła w sposób ciągły)¹

Dane z Mayo Clinic
(przy założeniu, że zapadalność na MP nie będzie dalej rosła)¹

Dane z badania ATRIA*2

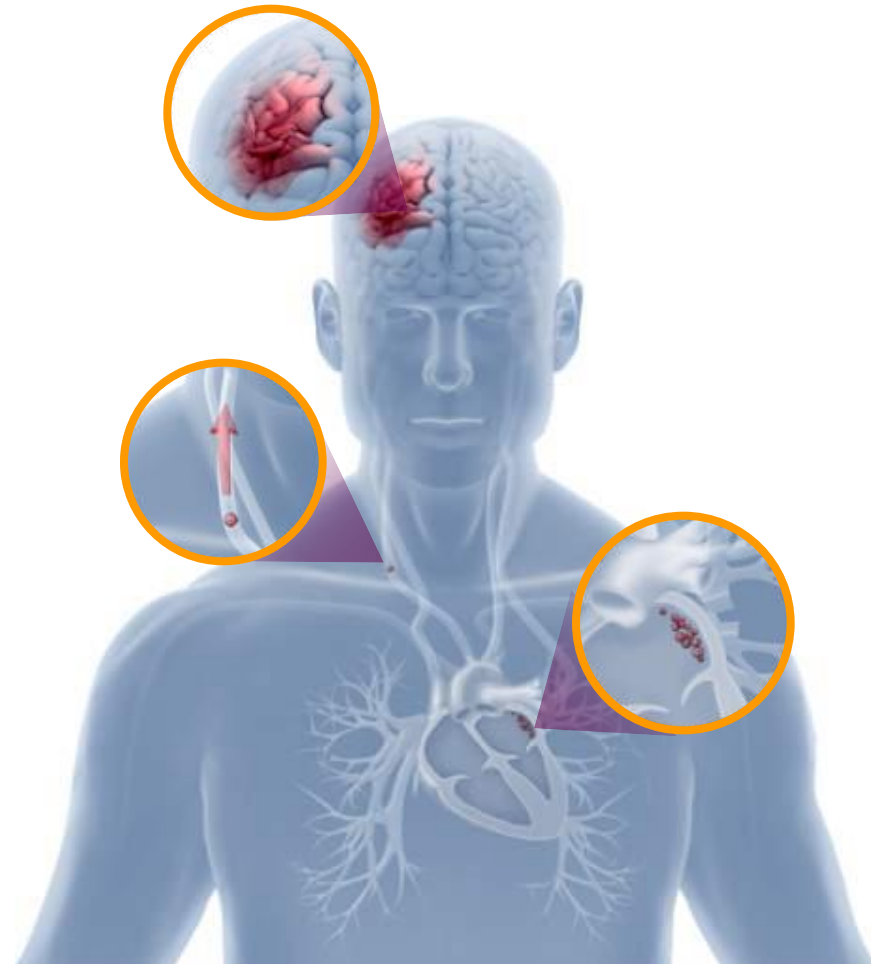
* ATRIA = Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation [działanie przeciwzakrzepowe i czynniki ryzyka w migotaniu przedsionków]

¹ Miyaoka i wsp. *Circulation* 2006; 114: 119–25; 2. Go i wsp. *JAMA* 2001; 285: 2370–5; 3. Na podstawie publikacji: Savelieva i wsp. *Clin Cardiol* 2008; 31: 55–62.



MP powoduje wzrost ryzyka schorzeń zakrzepowo-zatorowych, szczególnie w obrębie mózgu

- MP niesie za sobą prawie pięciokrotnie większe ryzyko wystąpienia udaru¹
- Szacuje się, że przyczyną 20% wszystkich przypadków udaru jest MP²
- Po 80 rz najsilniejszy pojedynczy czynnik ryzyka UN
- MP ma często bezobjawowy przebieg³
- Brak objawów (np. kołatania serca) nie sugeruje niższego ryzyka incydentów zakrzepowo zatorowych³



1. Wolf i wsp. *Stroke* 1991;22:983–8.
2. Friedman i wsp. *Circulation* 1968;38:533–541.
3. Flaker i wsp. *Am Heart J* 2005;149:657–63.

Udar u osób z MP ma cięższy przebieg niż o innym podłożu

Udar w powiązaniu z MP zwiększa śmiertelność i chorobowość przy jednoczesnym wydłużeniu pobytu w szpitalu i zmniejszeniu odsetka przypadków wypisania pacjentów do domu¹

	Pacjenci chorzy na MP	Pacjenci bez MP	Wartość p
Początkowe nasilenie udaru*	29,7 ± 17,0	37,5 ± 17,0	< 0,0001
Początkowy stopień inwalidztwa [†]	34,5 ± 39,1	51,7 ± 41,3	< 0,0001
Długość pobytu w szpitalu [dni]	50,4 ± 49,9	39,8 ± 44,6	< 0,001
Śmiertelność w szpitalu [n (%)]	72 (33)	171 (17)	< 0,00001
Wypisanie do domu [n (%)]	104 (48)	662 (69)	< 0,00001
Wynik neurologiczny [‡]	46,3 ± 14,3	49,8 ± 12,2	0,003
Wynik funkcjonalny [§]	66,8 ± 38,0	78,0 ± 32,8	0,0007

Koszt opieki wzrósł 1,3 raza²

* Wynik w skandynawskiej neurologicznej skali udaru (Scandinavian Neurological Stroke Scale) przy przyjęciu do szpitala; † Początkowy wskaźnik Barthel;

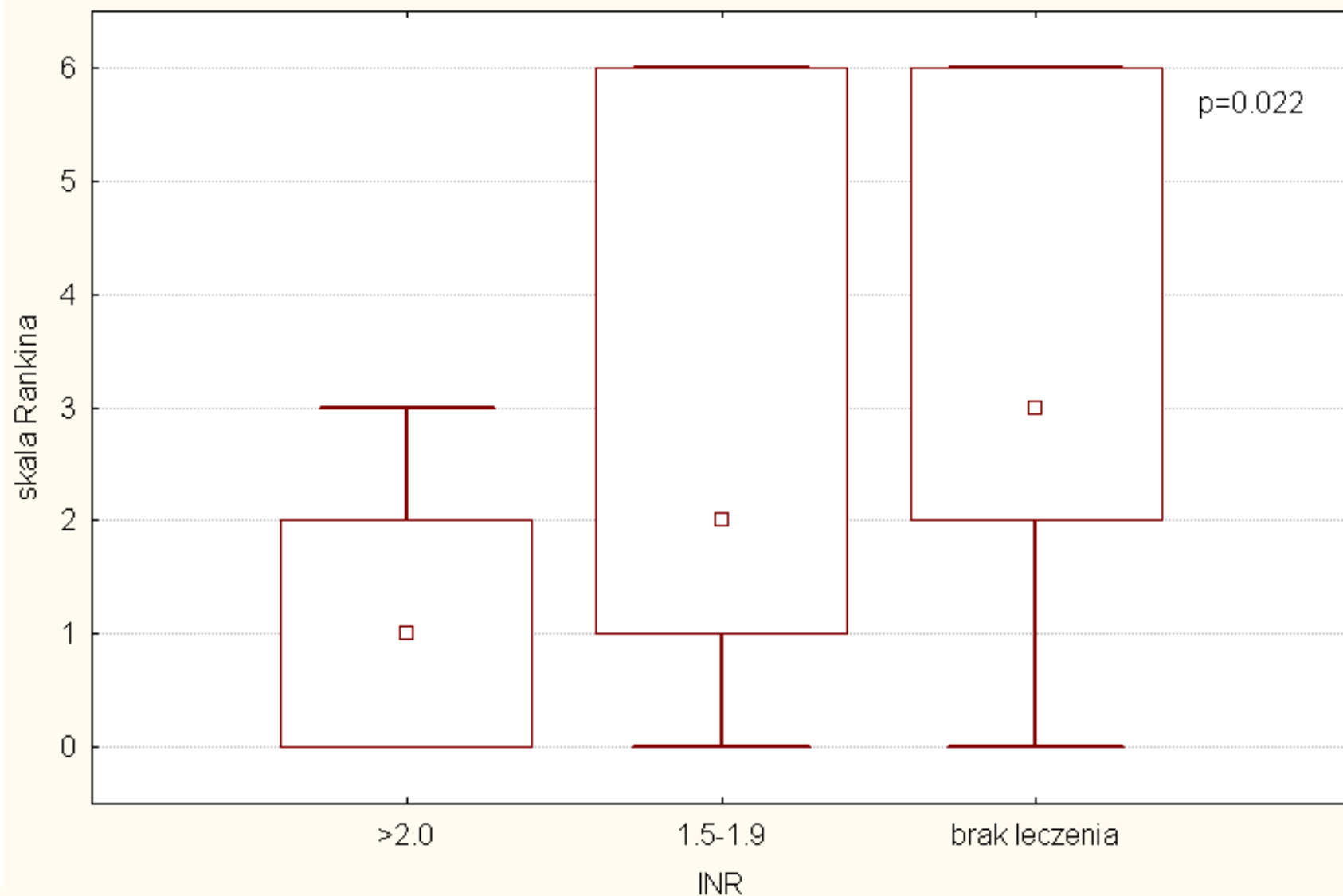
‡ Wynik w skandynawskiej neurologicznej skali udaru (Scandinavian Neurological Stroke Scale) przy wypisaniu; § Wskaźnik Barthel przy wypisaniu.

1. Jørgensen i wsp. *Stroke* 1996;27:1765–9.

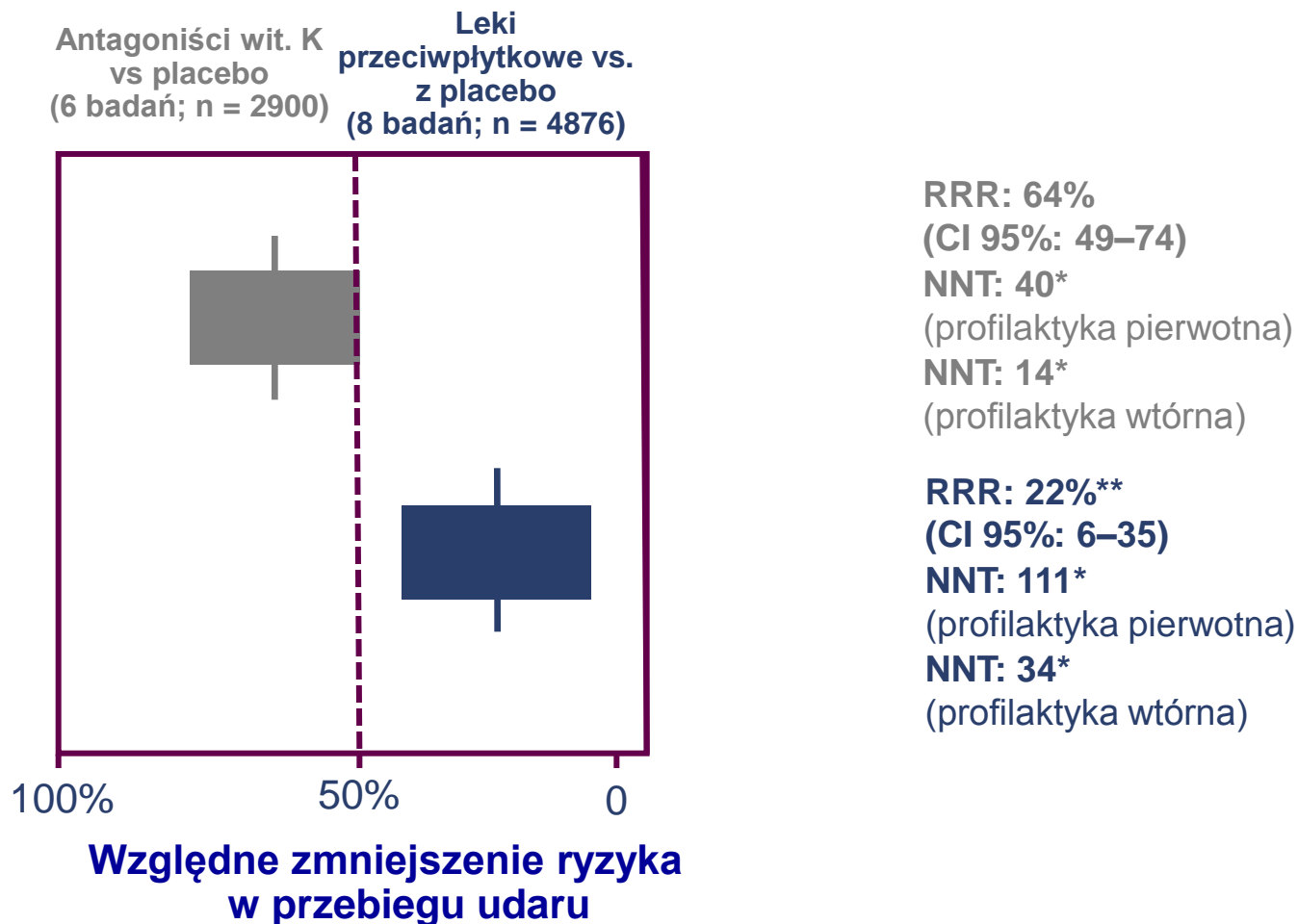
2. Brügggenjürgen i wsp. *Value Health* 2007;10:137–143.



Wpływ przewlekłej profilaktyki przeciwzakrzepowej na przebieg udaru niedokrwiennego w MP



W badaniach z udziałem chorych na MP antagoniści wit. K i leki przeciwplatekowe zmniejszały udar o odpowiednio ok. 60% i ok. 20%



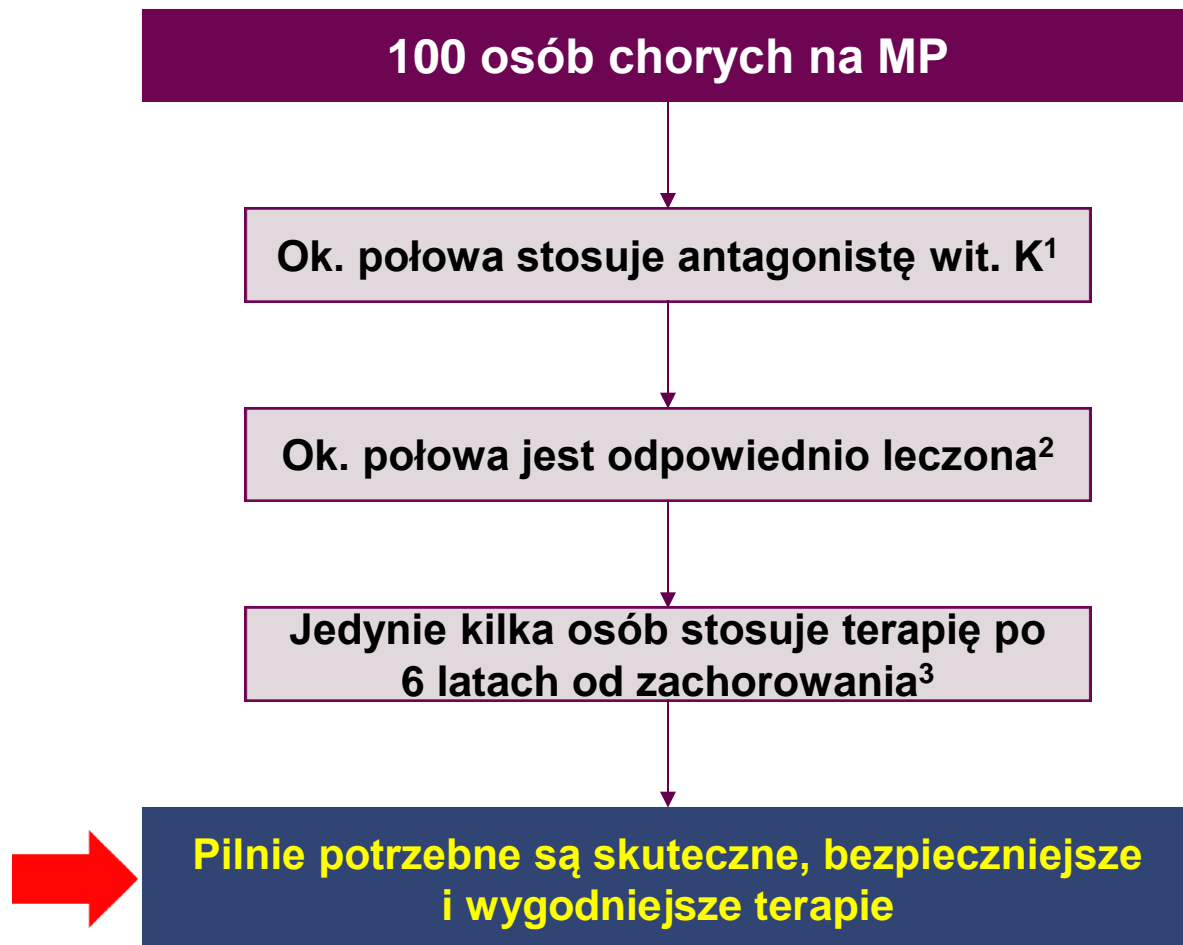
* Liczba pacjentów, których trzeba poddać leczeniu (NNT) przez jeden rok, aby zapobiec jednemu udarowi.

** W przypadku danych ograniczonych do kwasu acetylosalicylowego RRR wynosi 19% (CI 95%: od -1 do 35, nieistotne statystycznie).

Harb. *wsp. Ann Intern Med* 2007;146:857–67.



Niezaspokojone potrzeby



1. Nieuwlaat i wsp. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018–26.

2. Healey i wsp. Przedstawiono na sympozjum ESC (28 sierpnia 2011 r.). <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=48&fp=1355>.

3. Gallagher i wsp. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1500–1506.



Leczenie ostrej fazy udaru – badania eksperymentalne

- 1) Abciximab - wysokie ryzyko ICH (AbESTT-II)
- 2) Ancrod – wysokie ryzyko ICH (STAT)
- 3) Heparyny – brak skuteczności, ryzyko ICH (RAPID)
- 4) Leki neuroprotekcyjne - brak skuteczności
 - lubeluzole (-)
 - clomethiazole (-)
- 5) Ximelagatran – hepatotoksyczność, chns (SPORTIF V)
- 6) Clopidogrel+ASA –↑ ryzyka ICH (MATCH, CHARISMA), nieznamienna redukcja incydentów naczyniowych *



Leczenie ostrej fazy udaru – badania eksperymentalne

- albuminy (ALIAS)
 - 25% roztwór albumin 0.34- 1.7 g/kg
 - NIHSS 16.1 > 3.4 po 3 miesiącach
- antybiotyki (ESPIAS, ACSI)
- leki hipotensyjne (ACCESS, MOSES)
 - ant. receptora AT1 (candesartan, eprosartan)
- komórki macierzyste – AAN 2014 korzystny wpływ w ch. wieńcowej

