

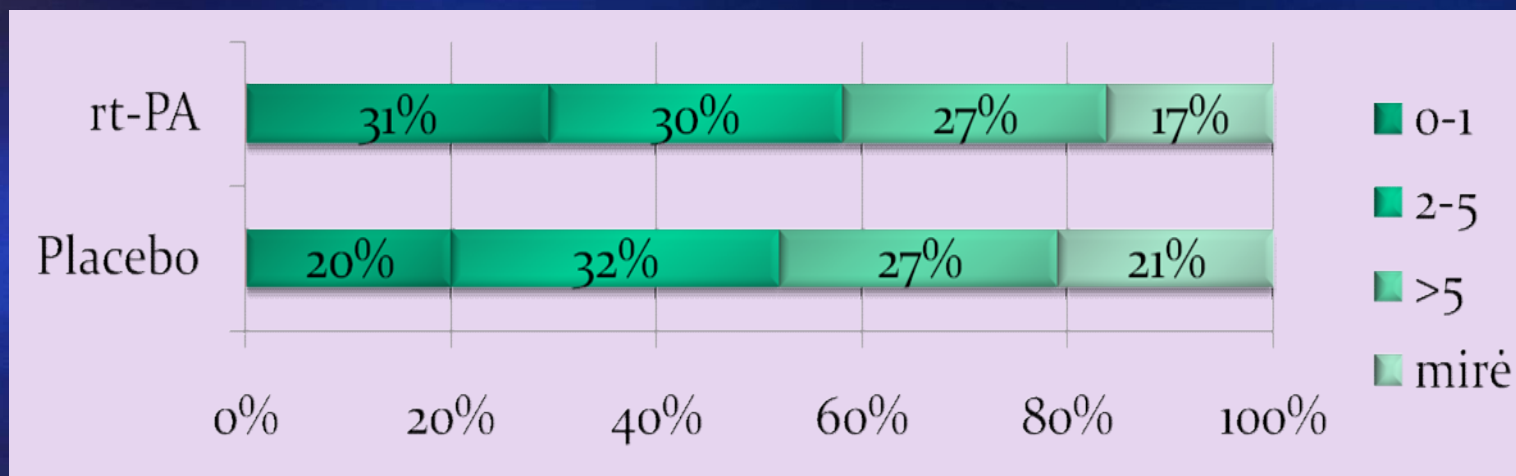
# Reperfuzinio gydymo dabartis ir ateitis

Dr. Aleksandras Vilionskis

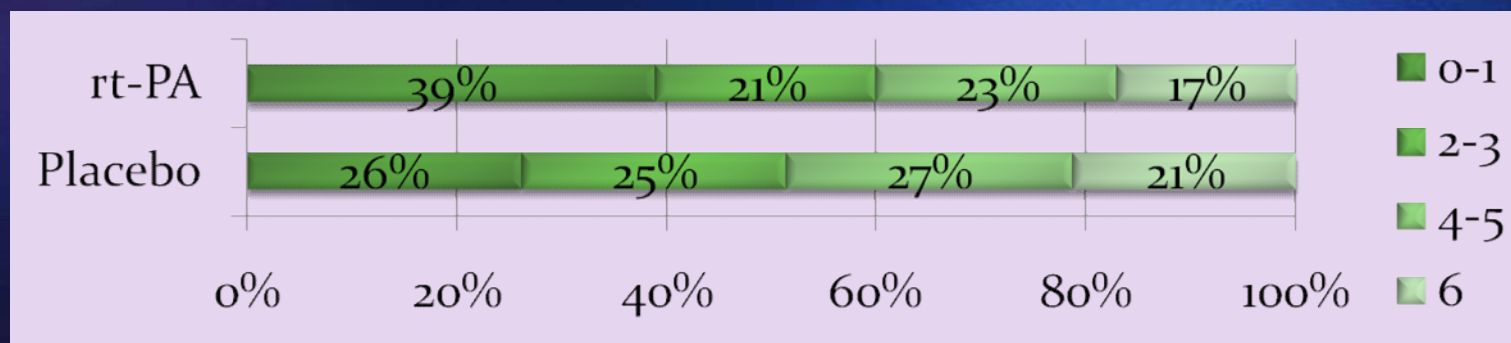
Vilniaus universitetas, Neurologijos ir Neurochirurgijos klinika  
Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė, Neurologijos klinika

# Intraveninēs trombolizēs efektyvumas

NIHSS

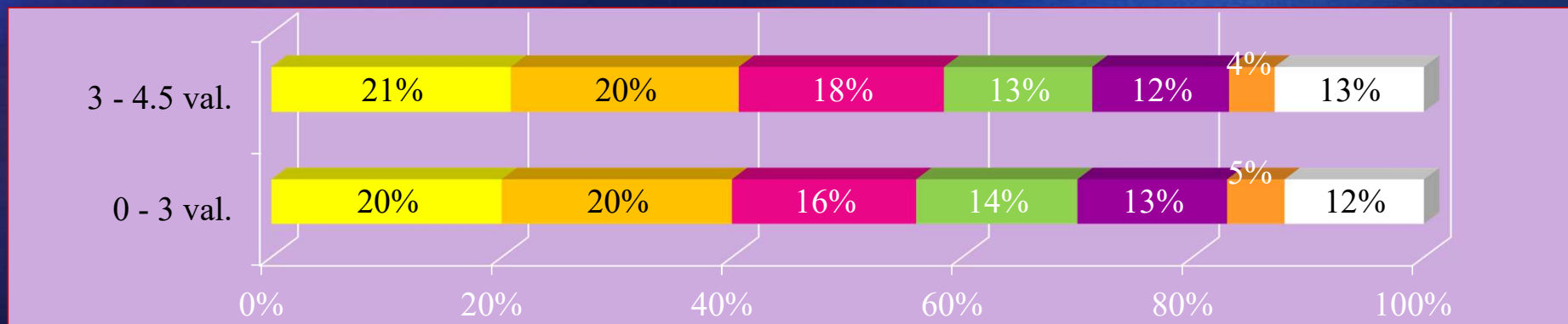
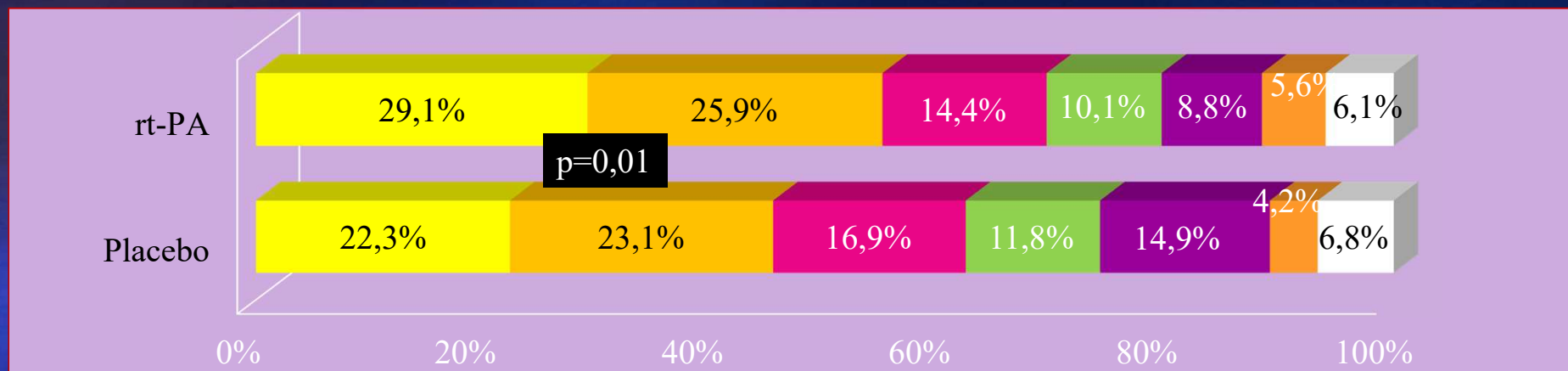


mRS



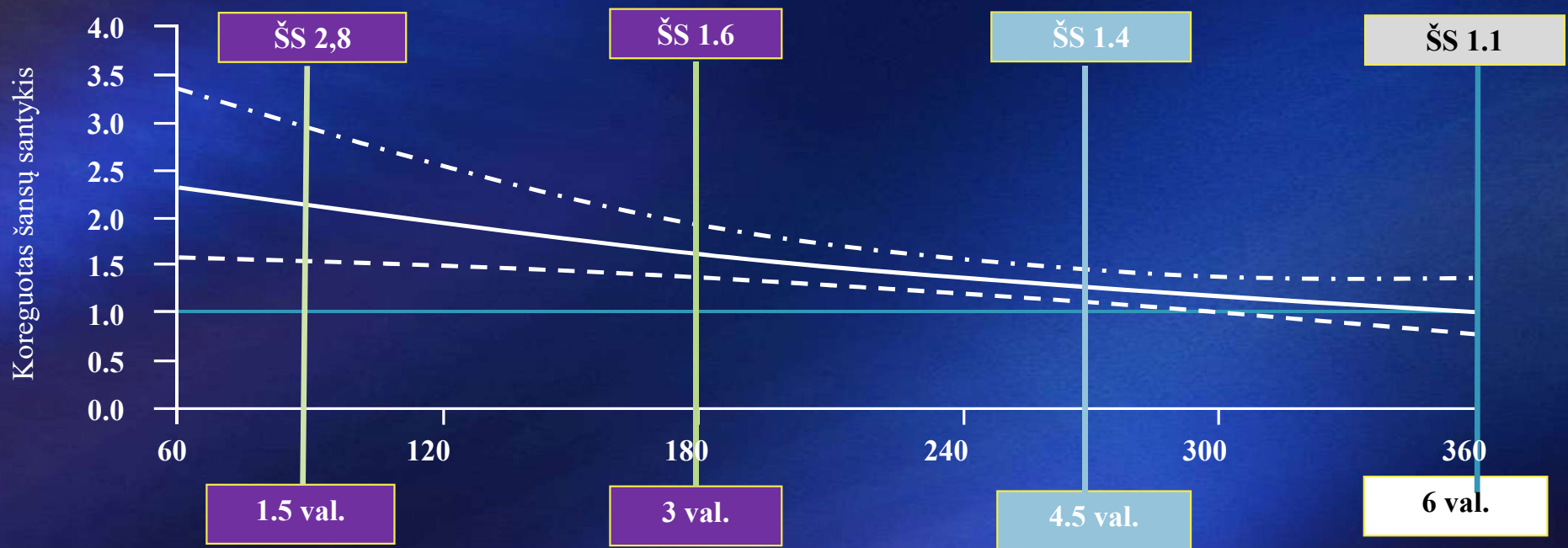
NINDS Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333 (24): 1581-1587.

# Terapisinis langas praplēstas iki 4,5 val.



■ mRS 0 
 ■ mRS 1 
 ■ mRS 2 
 ■ mRS 3 
 ■ mRS 4 
 ■ mRS 5 
 ■ mRS 6

# Laikas - reperfuzinio gydymo kertinis akmuo

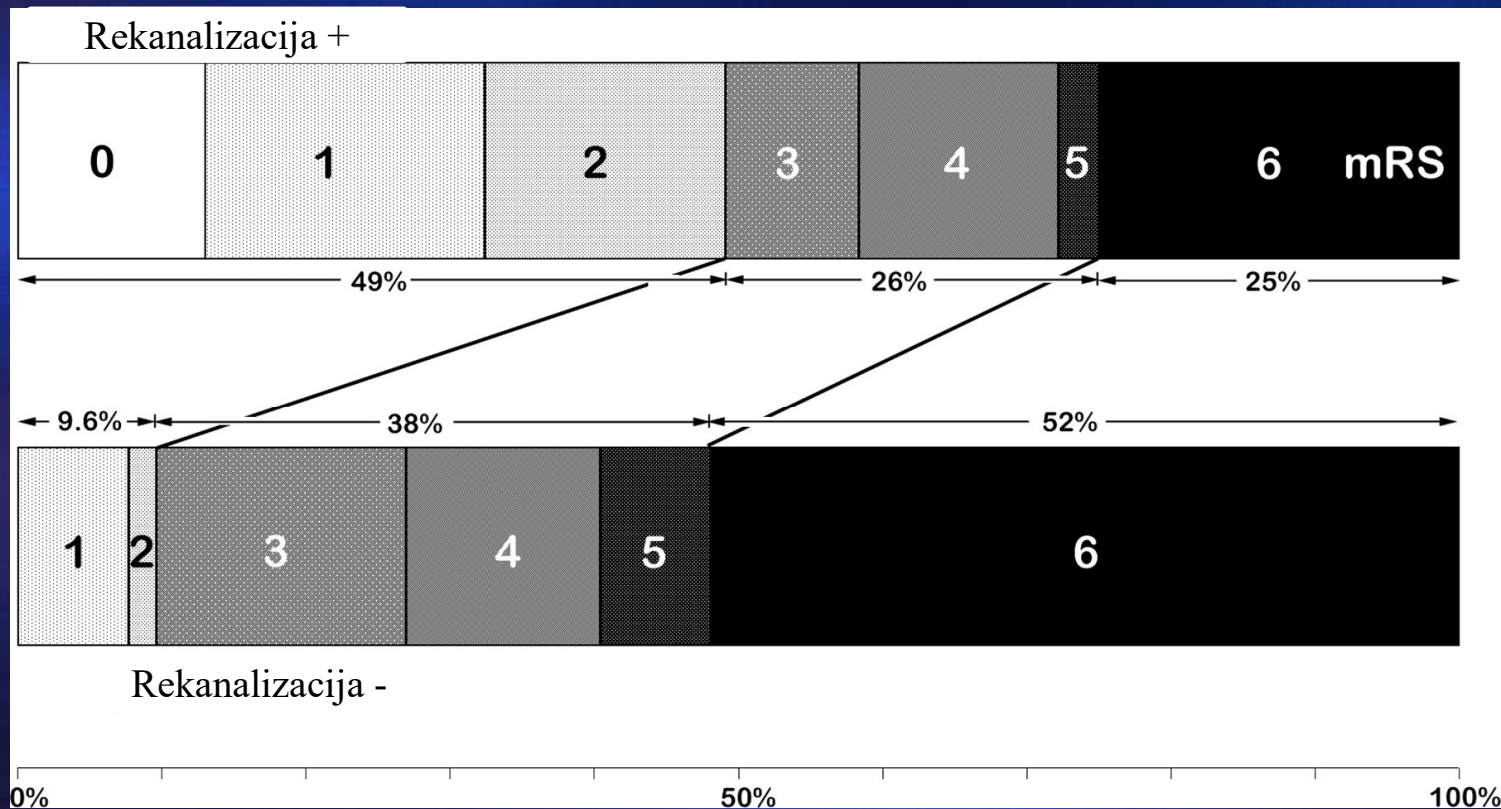


Laikas nuo simptomų pradžios iki gydymo pradžios, min.

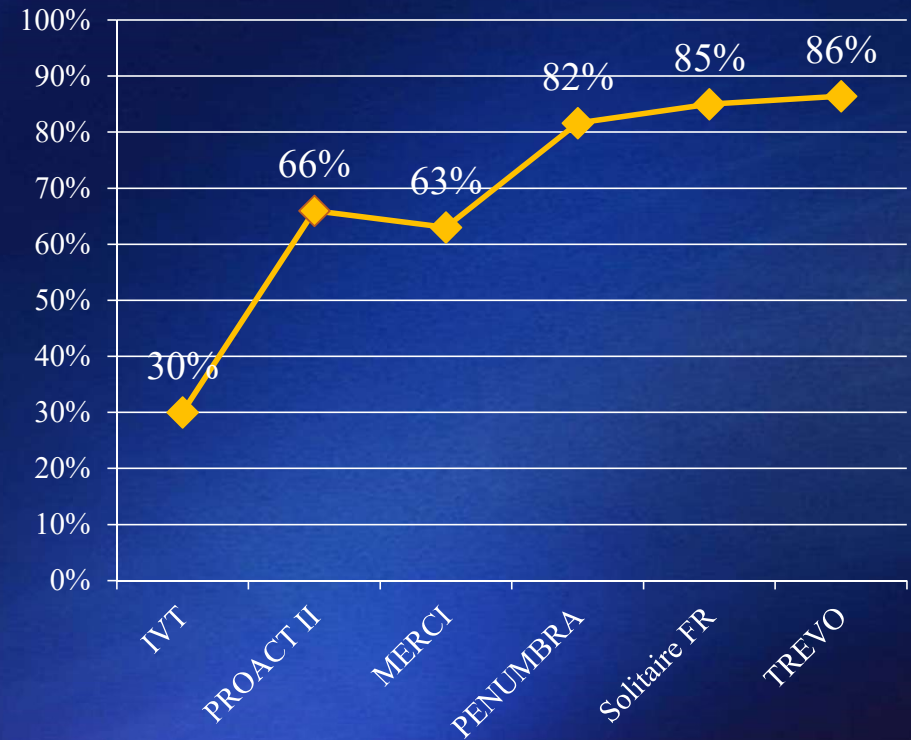
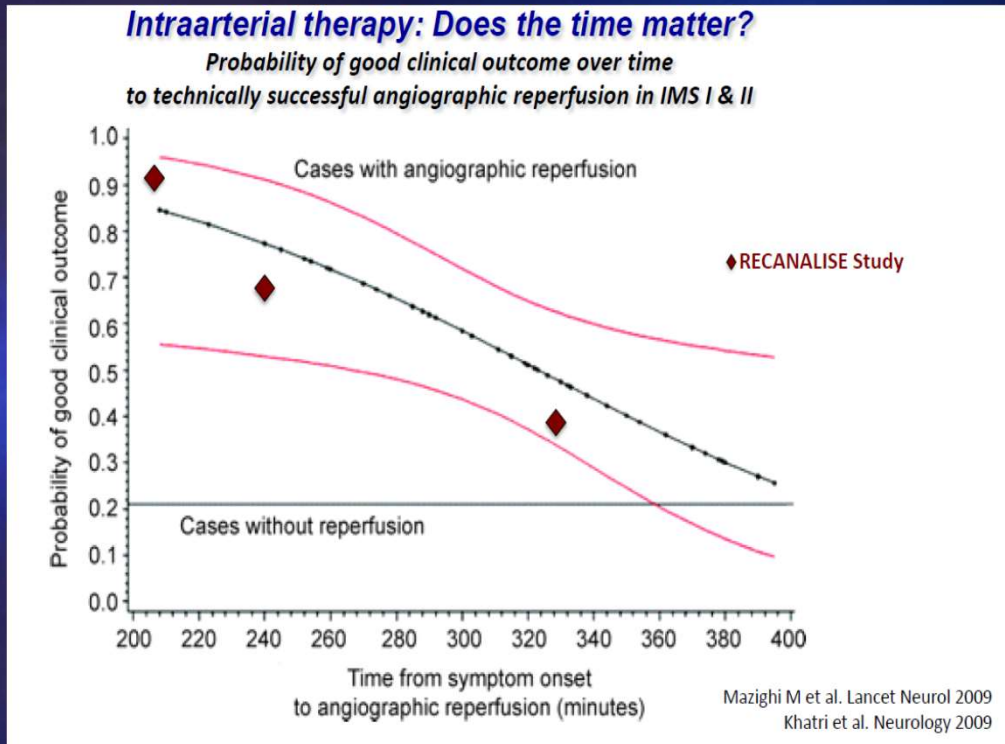
ŠS – šansų santykis



# Rekanalizacija – vienas pagrindinių prognozinių veiksnių



# Rekanalizacija ir laikas: kas svarbiau?



# Mechaninė trombektomija: naujos eros pradžia

A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke

ORIGINAL ARTICLE

Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke

ORIGINAL ARTICLE

Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke

- Intra-arterinis gydymas pradėtas per 6 val. ligoniams, patyrusiems ūminį išeminį insultą dėl proksimalinės intrakranijinės arterijos okliuzijos yra efektyvus ir saugus
- Skubi mechaninė trombektomija ligoniams su ūminiu išeminiu insultu dėl proksimalinių arterijų okliuzijos, esant mažajai infarkto zonai ir gerai kolaterinei kraujotakai pagerina ligos išeitį ir mažina mirštamumą
- Ligoniams, gydomiems intravenine trombolize dėl išeminio insulto priekinės cirkuliacijos baseine dėl proksimalinių arterijų okliuzijos mechaninė trombektomija pradėta per 6 val. nuo simptomų pradžios pagerina 3-jų mėn. išeitį



# Gerai suplanuotas tyrimas – sėkmės pradžia

- Ligoniai su ūminiu išeminiu insultu dėl stambios arterijos okliuzijos
- Pakankamai greita gydymo pradžia
- Visiems ligoniams buvo taikyta IVT, jei tam nebuvo kontraindikacijų
- Efektyvi IVT nebuvo kontraindikacija endovaskuliniam gydymui



# Rekomendacijos

- IVT tinkamumo kriterijus atitinkantys ligoniai turi būti gydomi intravenine trombolize, net jei endovaskulinis gydymas yra svarstytinas (I, A)<sup>1</sup>
- Pacientams turi būti taikomas endovaskulinis gydymas, jei jie atitinka visus sekančius kriterijus (ligoniams atlikta IVT iki 4,5 val. nuo pradžios, nustatyta VMA arba VSA proksimalinės dalies (M1), NIHSS  $\geq 6$  balai, ASPECTS  $\geq 6$  balai, ir gydymas gali būti pradėtas per 6 val. nuo ligos pradžios (I, A)<sup>1</sup>
- Mechaninė trombektomija kaip papildomas IVT gydymas rekomenduojamas per 6 val. nuo pradžios, kai insultas įvyko dėl stambios intrakranijinės arterijos okliuzijos (I, A)<sup>2</sup>
- Mechaninė trombektomija neturi būti IVT netaikymo priežastimi ir IVT neturi būti mechaninės trombektomijos atlikimo uždelsimo priežastimi (I, A)<sup>2</sup>
- Ištykus išeminiam insultui reperfuzinė terapija (intraveninė trombolizė, mechaninė trombektomija arba jų derinys) tinkamiems ligoniams taikytina kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment

<sup>2</sup>Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015

<sup>3</sup>Galvos smegenų insulto diagnostikos, gydymo, profilaktikos ir reabilitacijos metodika

# Praktikoje:

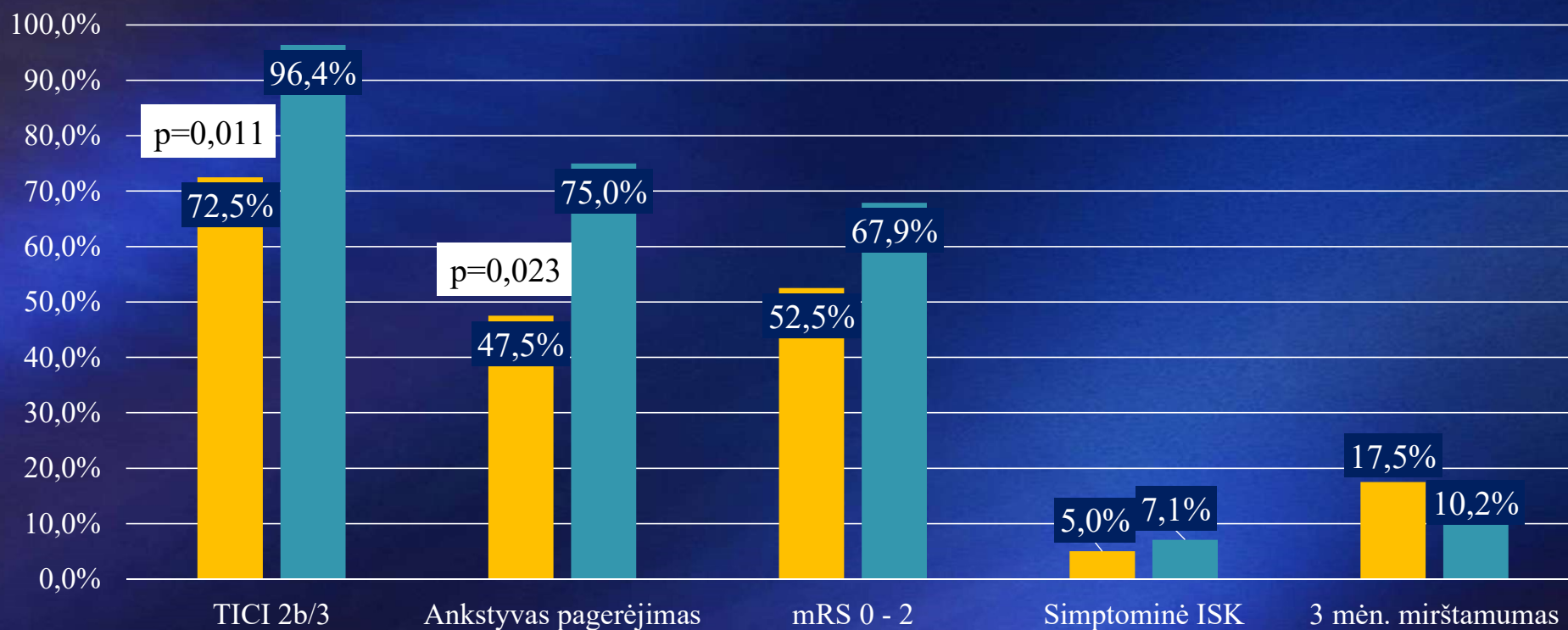
- Intraveninės trombolizės taikymas atitolina mechaninės trombektomijos pradžia
- Didesnis hemoraginių komplikacijų dažnis
- Didesnės gydymo išlaidos
- IVT gali būti pradėta greičiau
  - Mažesnė tyrimų apimtis
  - Mažesni reikalvimai centrui
- Esant neefektyviai trombektomijai IVT negalima
- IVT galima nesant stambios arterijos okliuzijai

Ar mechaninė trombektomija yra savarankiškas gydymo metodas ar tik IVT papildymas?

## Prior IV Thrombolysis Facilitates Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke

- Retrospektyvinis vieno centro tyrimas
- Įtraukimo kriterijai:
  - Laikas nuo simptomų pradžios iki arterijos punkcijos <6 val.
  - Priekinės cirkuliacijos stambios arterijos okliuzija (be ekstrakranijinių arterijų stenozės)
  - IVT trombolizė neatlikta dėl kontraindikacijų
- Naudojami tik SOLITAIRE FT stentai ištarukėjai
- MT – 40 pacientų, IVT+MT – 28 pacientai
- Laikas nuo pradžios iki arterijos punkcijos: 204 ir 240 min. (p=0,62)

# Intraveninė trombolizė nereikalinga?

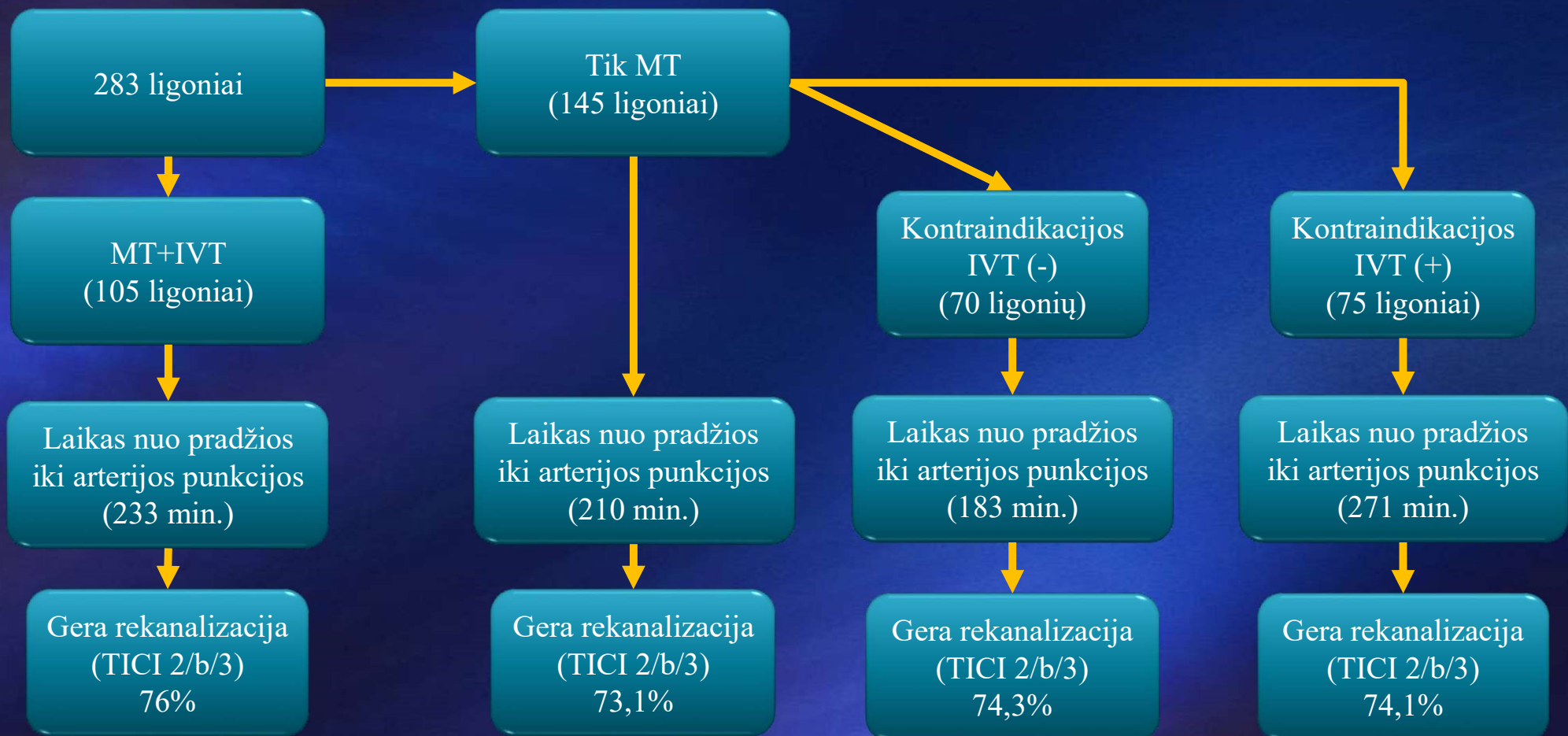


MT – mechaninė trombektomija  
IVT – intraveninė trombolizė  
ISK – intrasmeninė kraujosruva  
mRS – modifikuota Rankino skalė

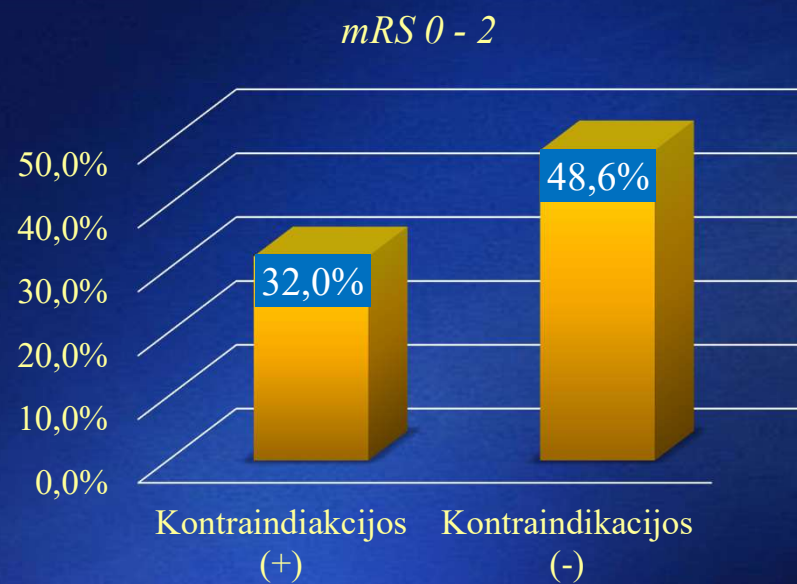
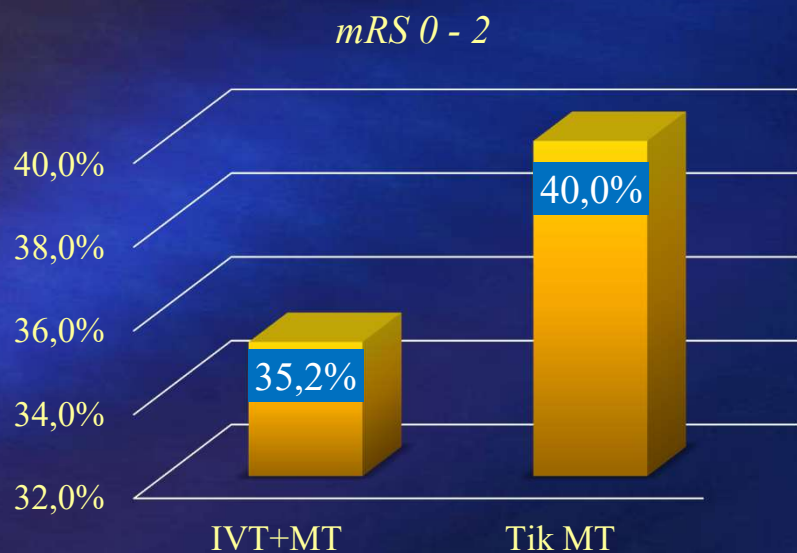
■ MT ■ IVT+MT



# Mechaninė trombektomija ar kombinuotas gydymas?



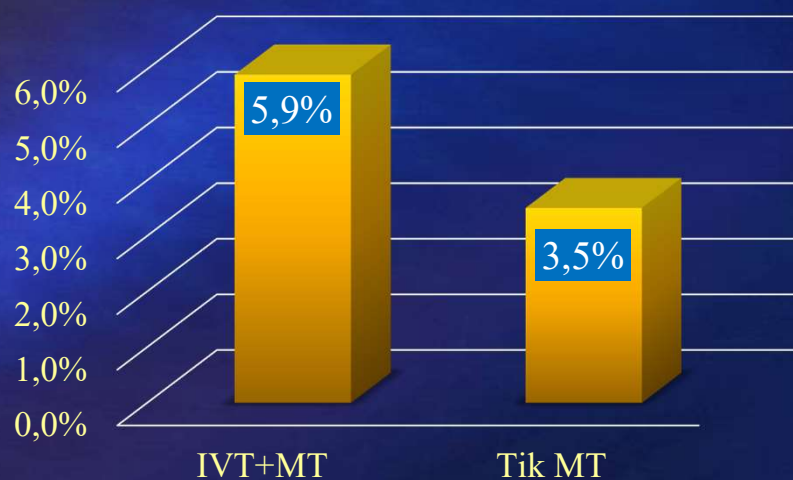
# Rezultatai



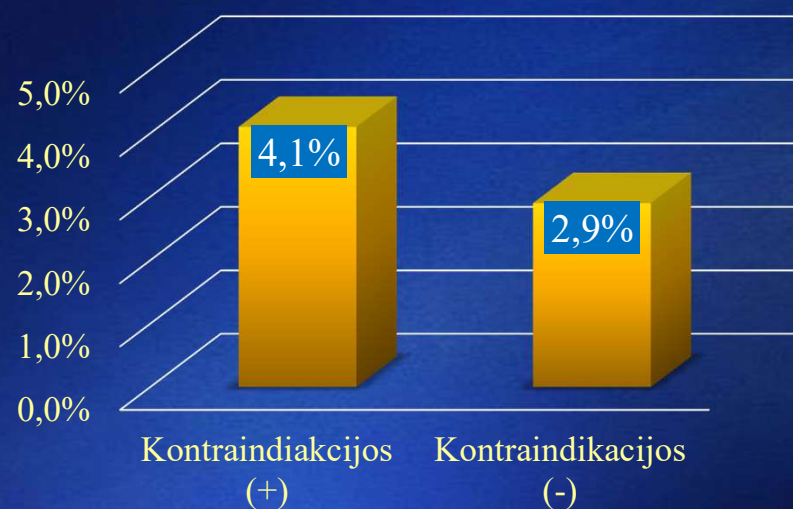
IVT – intraveninė trombolizė  
MT – mechaninė trombektomija  
mRS – modifikuota Rankino skalė

# Rezultatai

*Simptomine ISK*



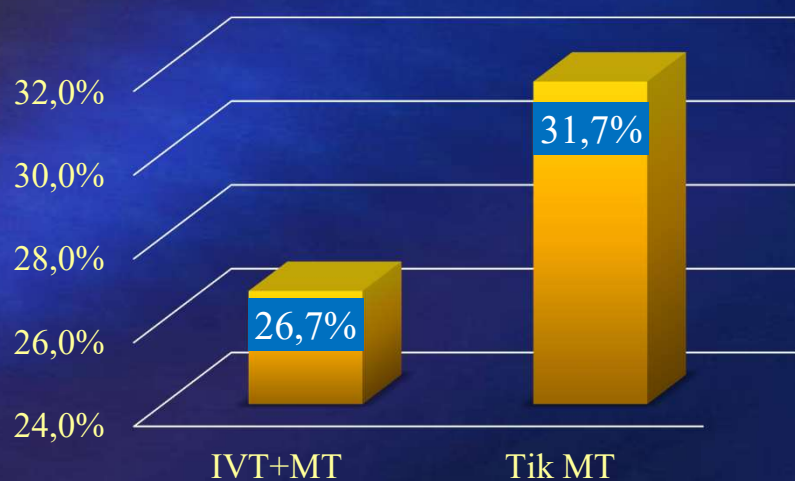
*Simptomine ISK*



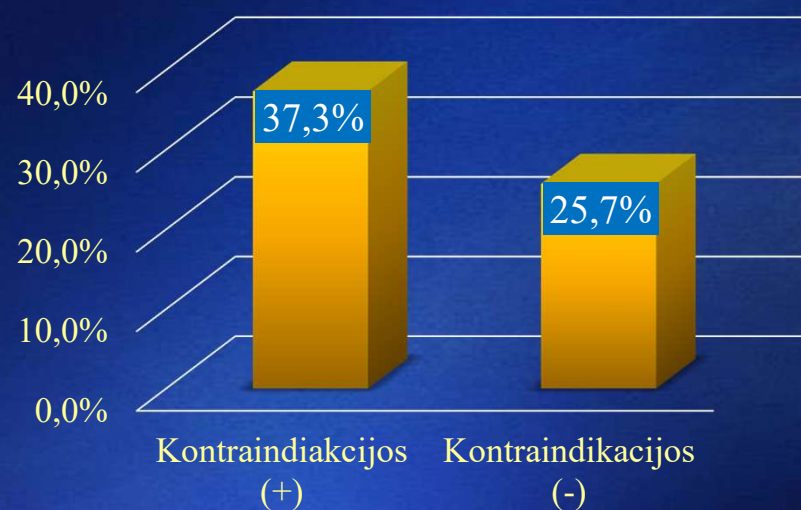
IVT – intraveninė trombolizė  
MT – mechaninė trombektomija  
ISK – intrasmeninė kraujosruva

# Rezultatai

3 mėn. mirštamumas



3 mėn. mirštamumas



IVT – intraveninė trombolizė  
MT – mechaninė trombektomija  
mRS – modifikuota Rankino skalė

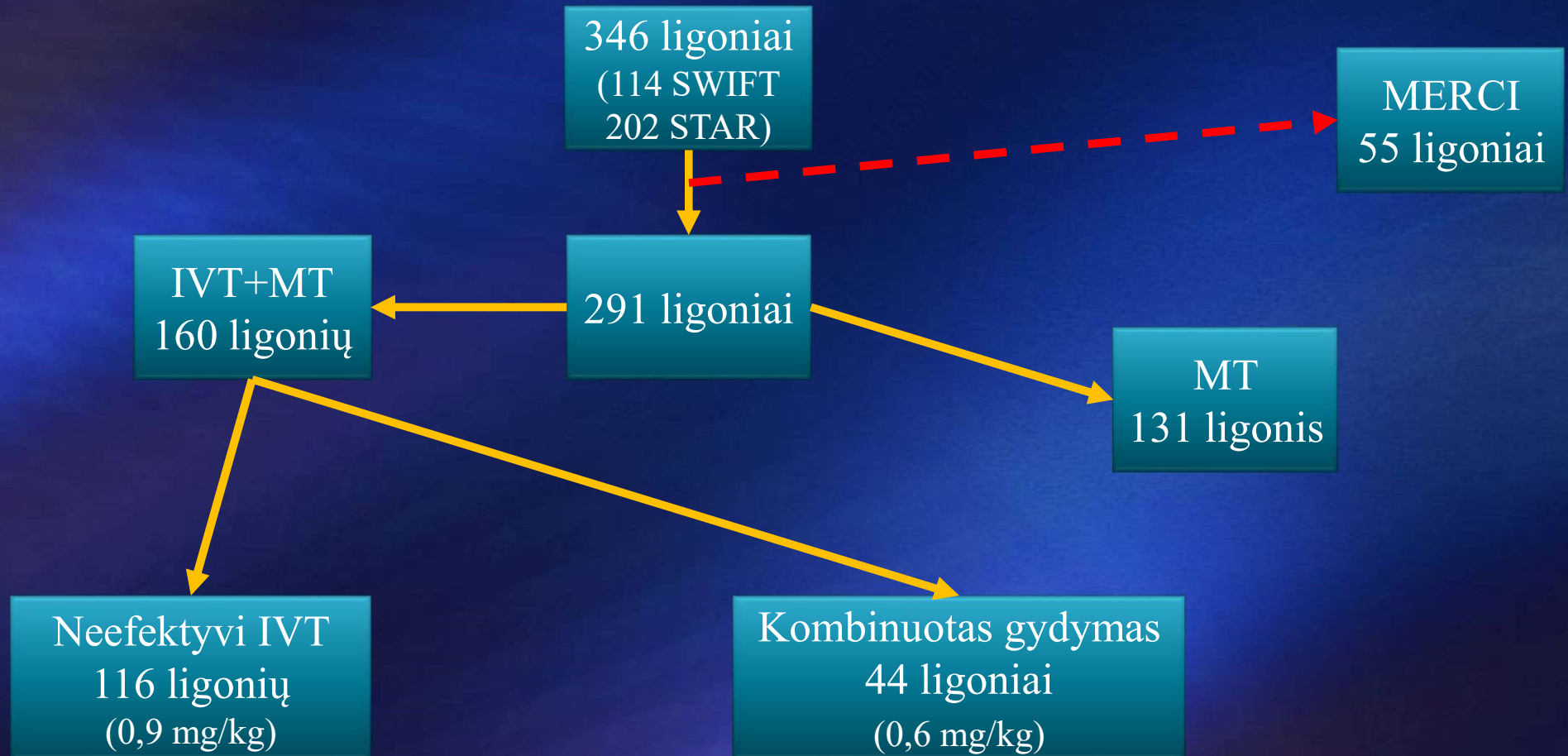


Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis

**Conclusions** Preceding use of IVT was not an independent predictor of favorable outcome in patients with acute stroke treated with MT and complication rates did not differ whether or not IVT was used. MT is safe and achieved a favorable outcome in one-third of patients with stroke ineligible for IVT.

- IVT nėra mechaninės trombektomijos geros išeities nepriklausomas veiksnys
- Abu gydymo metodai yra saugūs
- Trečdaliui iš IVT netinkantčių pacientų mechaninė trombektomija buvo efektyvi.

# SWIFT ir STAR tyrimai: bendra analizė



# Rezultatai

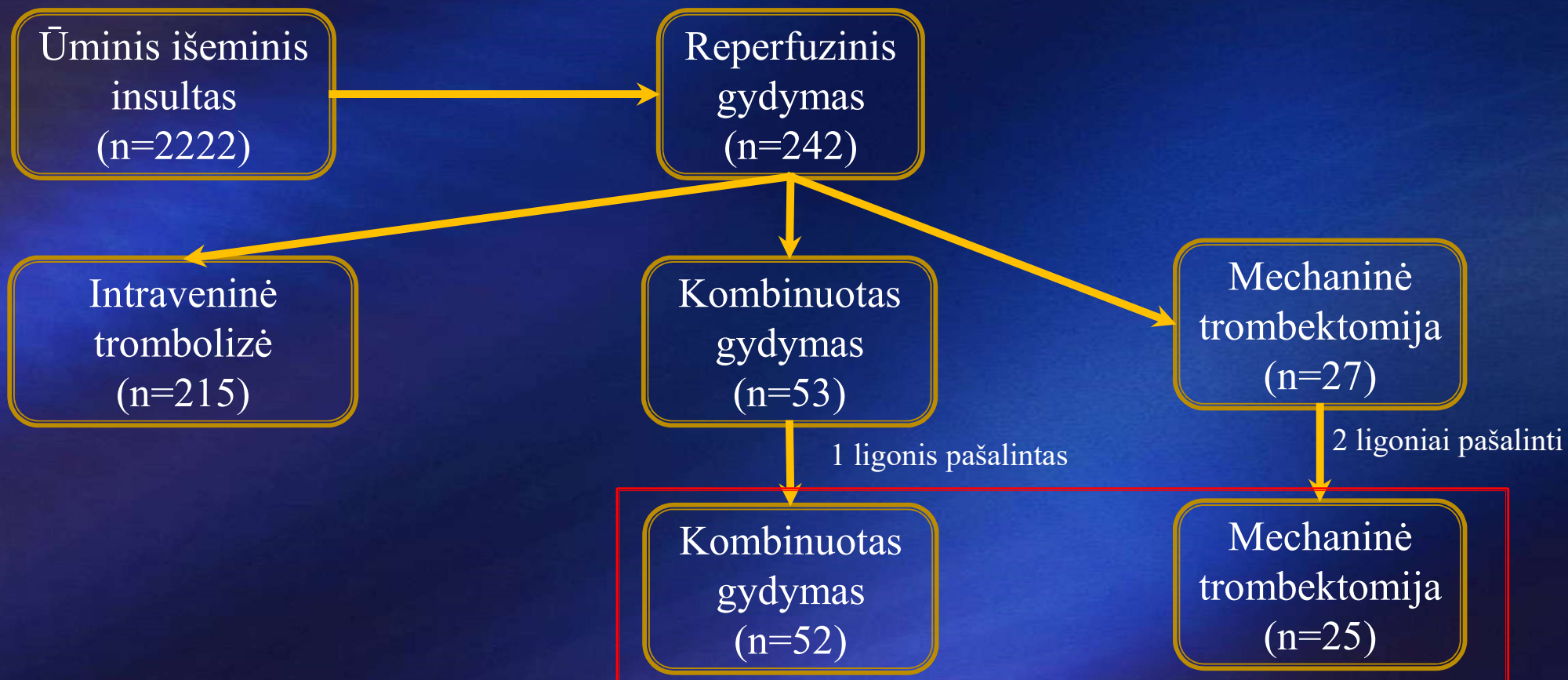
Rodiklis	IVT+MT	MT	p
Laikas nuo pradžios iki arterijos punkcijos, min (mediana)	254	262	0,1
Laikas nuo pradžios iki arterijos punkcijos, min	70	77	0,46
<b>INTRAVENINĖ TROMBOLIZĖ PRIEŠ MECHANINĘ TROMBEKTOMIJĄ NEĮTAKOJA GYDYMO REZULTATŲ. REIKALINGI TOLIMENSI TYRIMAI</b>			
Simptominė ISK, %	1,1	3,8	0,25
3 mėn. mRS 0-1, %	41,7	35,9	0,33
3 mėn. mRS 0-2, %	57,7	47,7	0,10
Mirštamumas, %	8,1	12,2	0,32

IVT – intraveninė trombolizė, MT – mechaninė trombektomija

ISK – intrasmeninė kraujosruva

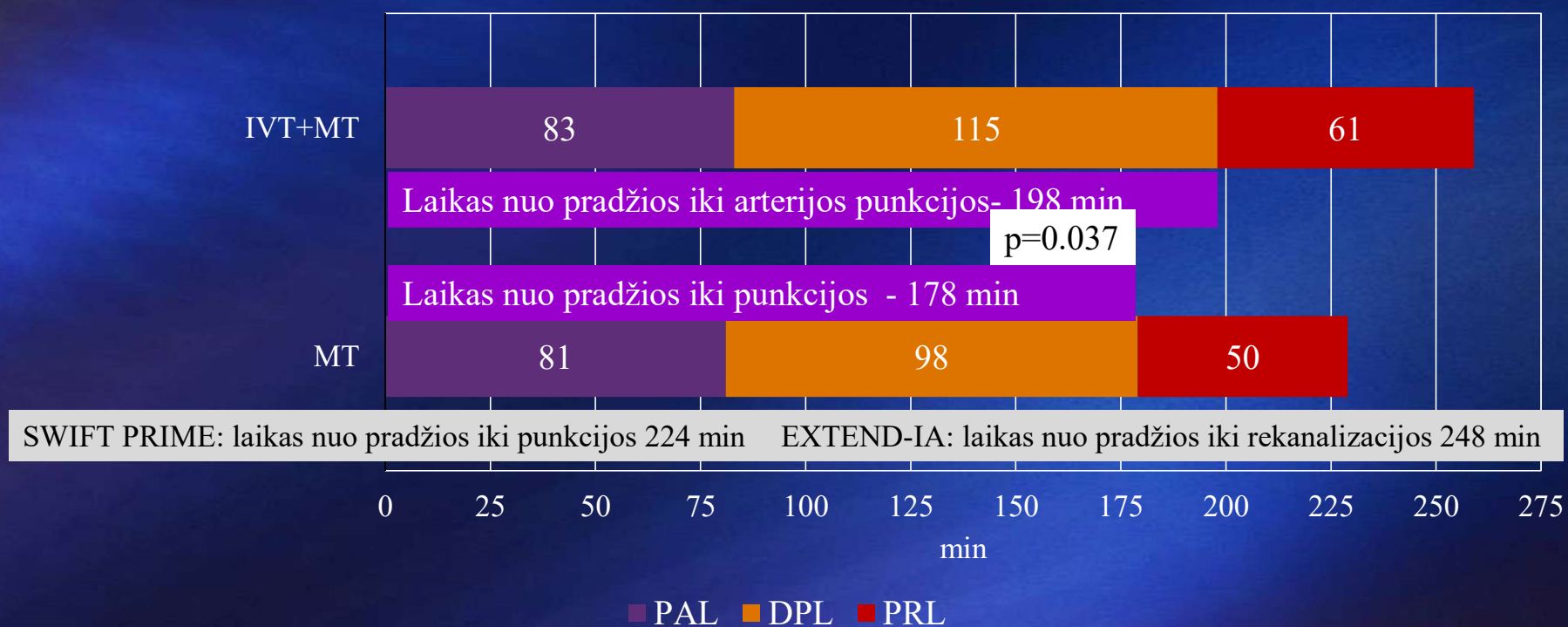
mRS - modifikuota Rankiino skalė

# RVUL: 2014 – 2016 m.





# Laiko logistiniai rodikliai



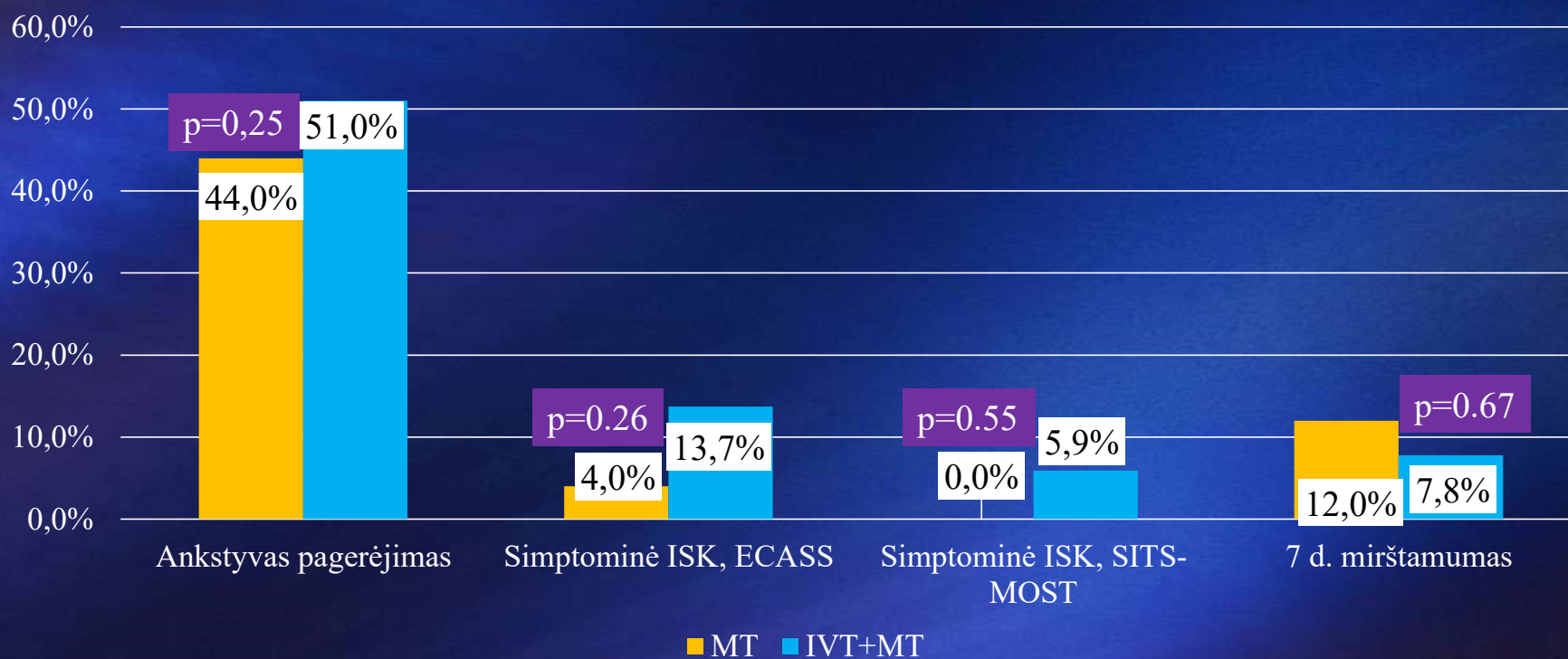
PAL – laikas nuo pradžios iki atvykimo

DPL – laikas nuo atvykimo iki arterijos punkcijos

PRL – laikas nuo punkcijos iki rekanalizacijos

Vilionskis A, ir kt. Nepublikuoti duomenys

# Efektyvumas ir saugumas



MT – mechaninė trombektomija  
IVT – intraveninė trombolizė  
ISK – intrasmegeginė kraujosruva

Vilionskis A, ir kt. Nepublikuoti duomenys

# Intraveninė trombolizė: ar yra kas naujo?

- Standartinis gydymas (Europos šalys, JAV):<sup>1</sup>
  - Suminė dozė - 0,9 mg/kg, maksimali dozė - 90 mg
  - 10% boliusas
  - Likusi dalis per 60 min.
- Azijos šalyse dažnai naudojama mažesnė dozė:<sup>2</sup>
  - Kraujavimo rizika
  - Gydymo kaina
  - Krešėjimo faktorių aktyvumo ypatumai

<sup>1</sup>N Engl J Med. 1995;333:1581-87

<sup>2</sup>Liu MD, et al. Medicine. 2015;94:e2412-19.

# Kas žinoma apie rt-PA?

- Vienintelis efektyvus medikamentinis ūminio išeminio insulto gydymo metodas<sup>1</sup>
- Intrasmegeninių kraujosruvų nepriklausomas rizikos veiksnys<sup>2</sup>
- Gydomoji dozė nustatyta mažos apimties tyrimuose<sup>3</sup>
- Azijos šalyse naudojama Duteplase<sup>4</sup>:
  - 3 mažos apimties dvigubai akli tyrimai
    - Efektyvi ir saugi dozė – 20 MIU (60 mg Actilyse®)
  - Atviras nerandomizuotas tyrimas lyginamas su registro duomenimis (J-ACT)<sup>5</sup>:
    - 0,6 mg/kg, maksimali dozė 60 mg, 15% boliusas, likusi dalis per 60 min.

<sup>1</sup>Emberson J, et al. Lancet. 2014;284:1929-35

<sup>2</sup>Wardlaw JM, et al. Lancet. 2012;379:2364-2

<sup>3</sup>Haley EC, et al. Stroke. 1992;23:632-40

<sup>4</sup>Mori E, et al. Neurology. 1992;42:976-82

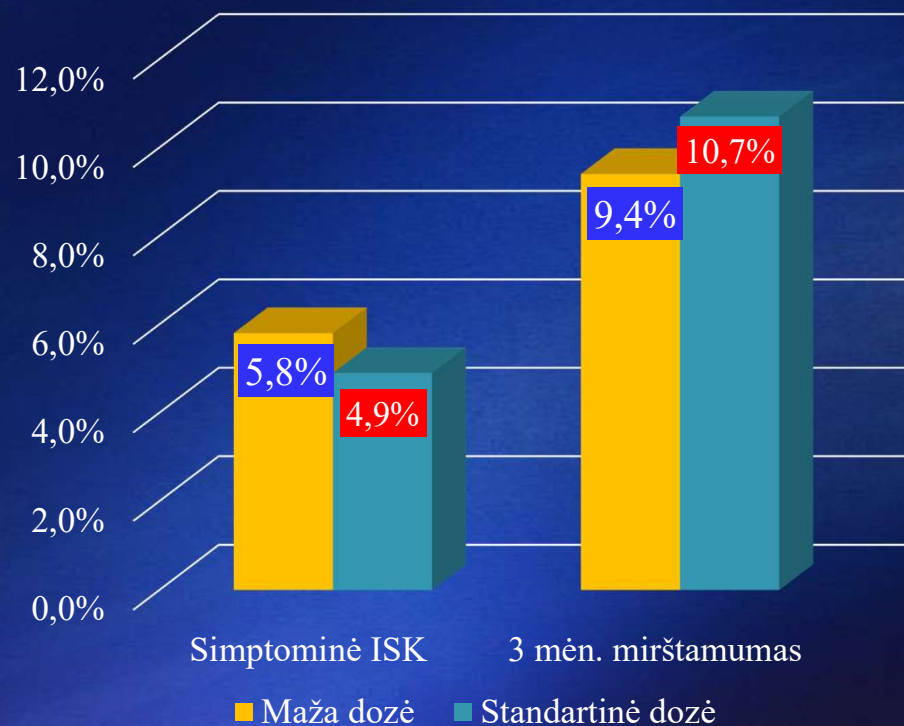
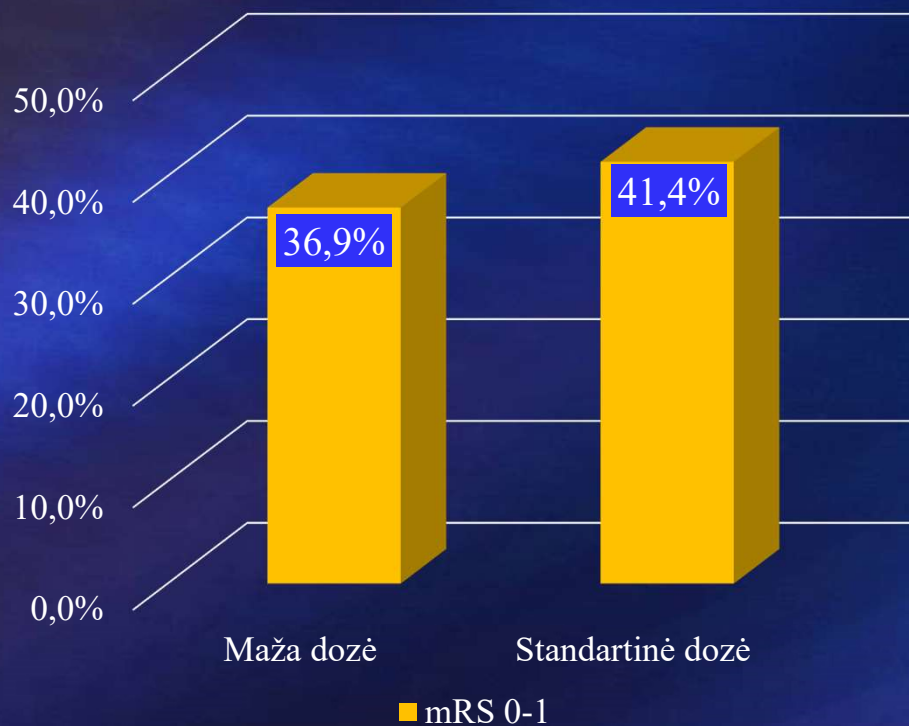
<sup>5</sup>Yamaguchi T, et al. Stroke. 2006;37:1810-5.



# Maža dozė vs standartinė dozė: ką rodo tyrimai?

- Pacientų skaičius: 4389
- 10 tyrimų (2006 – 2015 m.):
  - Kinijoje – 6
  - Pietų Korėja - 1
  - Vietnamas - 1
  - Singapūras - 1
  - Tailandas – 1
- rt-PA dozė:
  - Maža dozė: < 0,85 mg/kg
  - Standartinė dozė: 0,85 – 0,95 mg/kg

# Ar daug yra geriau?



mRS – modifikuota Rankino skalė  
ISK – intrasmegeginė kraujosruva

## Protocol

**Rationale, design, and progress of the ENhanced Control of Hypertension ANd Thrombolysis strokeE stuDy (ENCHANTED) trial: An international multicenter 2 × 2 quasi-factorial randomized controlled trial of low- vs. standard-dose rt-PA and early intensive vs. guideline-recommended blood pressure lowering in patients with acute ischaemic stroke eligible for thrombolysis treatment**

Yining Huang<sup>1</sup>, Vijay K. Sharma<sup>2\*</sup>, Thompson Robinson<sup>3</sup>, Richard I. Lindley<sup>4</sup>, Xiaoying Chen<sup>4</sup>, Jong Sung Kim<sup>5</sup>, Pablo Lavados<sup>6,7</sup>, Verónica Olavarría<sup>6</sup>, Hisatomi Arima<sup>4</sup>, Sully Fuentes<sup>4</sup>, Huy Thang Nguyen<sup>8</sup>, Tsong-Hai Lee<sup>9</sup>, Mark W. Parsons<sup>10</sup>, Christopher Levi<sup>10</sup>, Andrew M. Demchuk<sup>11</sup>, Philip M. W. Bath<sup>12</sup>, Joseph P. Broderick<sup>13</sup>, Geoffrey A. Donnan<sup>14</sup>, Sheila Martins<sup>15</sup>, Octavio M. Pontes-Neto<sup>16</sup>, Federico Silva<sup>17</sup>, Jeyaraj Pandian<sup>18</sup>, Stefano Ricci<sup>19</sup>, Christian Stapf<sup>20</sup>, Mark Woodward<sup>4</sup>, Jiguang Wang<sup>21</sup>, John Chalmers<sup>4</sup>, and Craig S. Anderson<sup>4</sup> for the ENCHANTED investigators

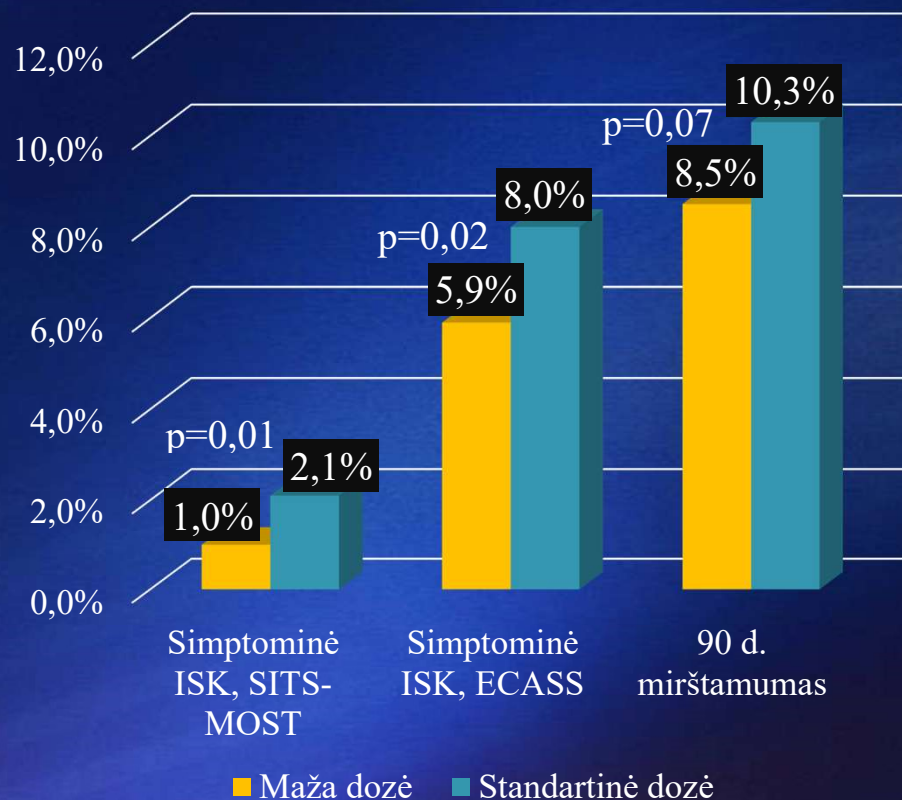
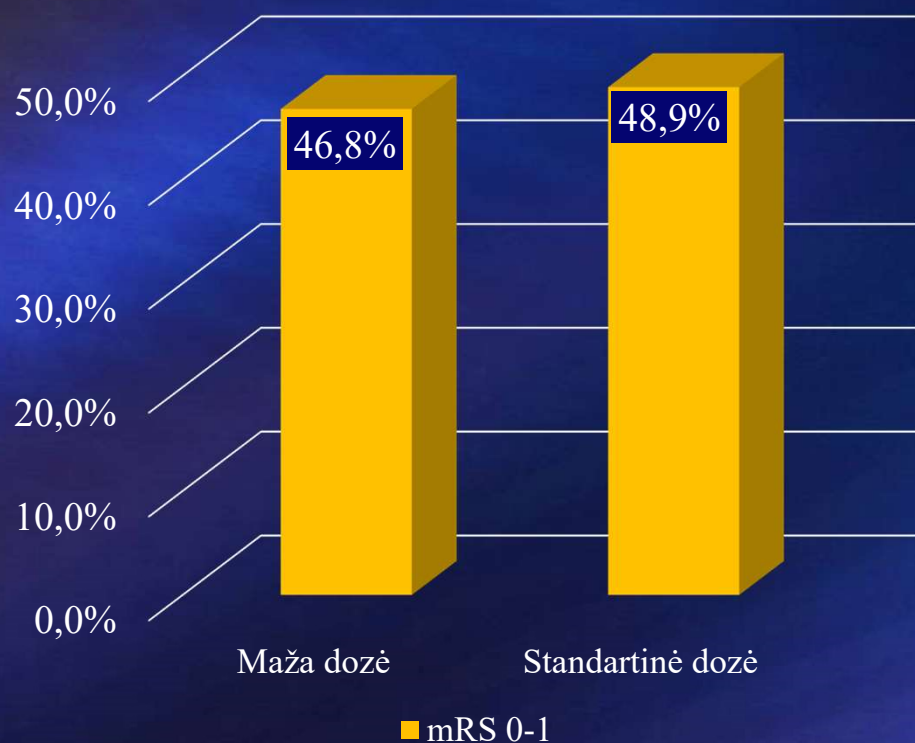
- Tikslas:
  - Mažos dozės rt-PA išlieka efektyvus lyginant su standartine doze
  - Mažos dozės rt-PA yra saugesnis lyginant su standartine doze
- Daugiacentrinis, atsitiktinės atrankos tyrimas
  - 100 centrų: Azija, Australija, Pietų Amerika, Didžioji Britanija, Europa

# Tyrimo dalyviai (3298 pacientai)

Rodiklis	Maža dozė	Standartinė dozė
Amžius, m	68	67
Įtraukimo regionas:		
Kinija, skaičius (%)	708 (42,8)	711 (43,3)
Didžioji Britanija, Europa, Australija, skaičius (%)	445 (26,9)	439 (26,7)
Azija, išskyrus Kiniją, skaičius (%)	336 (20,3)	334 (20,3)
Pietų Amerika, skaičius (%)	165 (10,0)	159 (9,7)
Azijiečiai, skaičius (%)	1043 (63,2)	1036 (63,2)
Pradinis neurologinis deficitas, NIHHS balai, mediana (QIR)	8 (5 – 14)	8 (5 – 14)
Laikas nuo pradžios iki gydymo pradžios, min.	170	170
Svoris, kg	69,6	69,9



# Mažos dozės efektyvumas yra neblogesnis lyginant su standartine doze, tačiau saugesnė



mRS – modifikuota Rankino skalė  
ISK – intrasmegeginė kraujosruva

Anderson CS, et al. N Engl J Med. 2016;374:2313-23.

# Išvados

- Reperfuzinis gydymas lieka vieninteliu efektyviu tyrimų įrodytu ūminio išeminio insulto gydymo metodu
- Intraveninė trombolizė yra prieinamiausias gydymo metodas
- Neurologų ir intervencinių radiologų simbiozė lieka ir liks stipri
- Reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant parinkti geriausią taktiką
- Medicina vis dar lieka menas