

Bezpečnost a účinnost intravenózní trombolytické terapie mozkového infarktu u pacientů nad 80 let věku

Safety and Efficacy of Intravenous Thrombolytic Therapy of Cerebral Infarction in Patients over 80 Years of Age

Souhrn

Úvod: Prospěch a rizika intravenózní trombolýzy podané do 4,5 hodiny od začátku příznaků u pacientů s mozkovým infarktem ve věkové skupině nad 80 let nejsou v České republice dobře definovány. **Cíl:** Vyhodnotit bezpečnost a účinnost intravenózní trombolýzy u pacientů starších 80 let v České republice. **Soubor a metodika:** Byly analyzovány údaje vložené do SITS registru (Safe Implementation of Treatments in Stroke) z České republiky v období 2/2003–2/2010 s cílem porovnat mortalitu, výskyt symptomatického intracerebrálního krvácení a funkční stav u pacientů léčených intravenózní trombolýzou ve věku > 80 vs ≤ 80 let. Logistická regrese byla použita pro adjustaci statistické významnosti asociace mezi věkem a výsledným stavem na vstupní charakteristiky. **Výsledky:** Z celkového počtu 3 053 pacientů léčených intravenózní trombolýzou do 4,5 hodiny od začátku příznaků, 247 (8 %) bylo > 80letých a 2 806 (92 %) ≤ 80letých. V jednotlivých iktových centrech v České republice pacienti > 80 let představovali 0 až 27 % ze všech trombolyzovaných. Pacienti > 80 vs ≤ 80 let měli identické riziko intracerebrálního krvácení (OR 1,08; 95% CI: 0,64–1,82), asi dvakrát vyšší pravděpodobnost, že zemřou (OR 1,99; 95% CI: 1,37–2,90) a tendenci dosáhnout méně pravděpodobně modifikované Rankinovy škály 0–1 za tři měsíce (OR 0,77; 95% CI: 0,54–1,09). **Závěr:** Pacienti > 80 let jsou vylučováni z léčby intravenózní trombolýzou, přestože intravenózní trombolýza má v této věkové skupině obdobný bezpečnostní profil jako u mladších pacientů. Naše výsledky jsou v souladu s publikovanými údaji a svědčí pro to, že není důvod neléčit pacienty starší 80 let trombolýzou.

Abstract

Background: The benefit and risk of intravenous thrombolysis administered within 4.5 hours of symptom onset in over 80 years old patients with acute ischemic stroke is not well defined. **Aim:** To evaluate Czech data on the safety and efficacy of intravenous thrombolysis in patients older than 80 years. **Methods:** Czech Republic data recorded in the SITS registry (Safe Implementation of Treatments in Stroke) on patients treated with intravenous thrombolysis between Feb/2003 and Feb/2010 were analyzed. Mortality, the incidence of symptomatic intracerebral haemorrhage (SICH) and functional recovery following intravenous thrombolysis in patients >80 versus ≤80 years of age were compared. Multiple logistic regression analysis was used to adjust association between age and the outcome measures of baseline differences. **Results:** A total of 3,053 patients were treated with intravenous thrombolysis within 4.5 hours of symptom onset and, of these, 247 (8%) were >80 years old and 2,806 (92%) were ≤80 years old. In different stroke centres in the Czech Republic, patients >80 years of age represented 0–27% of all patients treated with intravenous thrombolysis. Patients >80 years old compared with those ≤80 years old had an identical rate of intracerebral haemorrhage (OR 1.08, 95% CI: 0.64 to 1.82), about two times higher mortality rate (OR 1.99, 95% CI: 1.37 to 2.90) and a tendency to less likely achieve modified Rankin scale 0–1 at three months (OR 0.77, 95% CI: 0.54 to 1.09). **Conclusion:** Patients >80 years old are being excluded from treatment with intravenous thrombolysis, even though intravenous thrombolysis has a similar safety profile in patients over 80 years as in younger patients. Our results are in accordance with the published data and suggest that there is no reason to exclude patients older than 80 years from treatment with intravenous thrombolysis.

M. Petrovicová¹,
P. Kadlecová², D. Václavík³,
D. Šaňák⁴, P. Ševčík⁵,
O. Škoda⁶, R. Herzig⁴,
D. Školoudík⁷, Z. Kalita⁸,
R. Mikulík^{2,9}

¹ Neurologické oddělení, Nemocnice Znojmo, příspěvková organizace

² Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), FN u sv. Anny v Brně

³ Neurologické oddělení, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava-Vítkovice

⁴ Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵ Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

⁶ Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava, příspěvková organizace

⁷ Neurologická klinika LF OU a Fakultní nemocnice Ostrava

⁸ Neurologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

⁹ I. neurologická klinika, FN u sv. Anny v Brně



doc. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.
I. neurologická klinika
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: mikulik@hotmail.com

Přijato k recenzi: 22. 9. 2011

Přijato do tisku: 21. 3. 2012

Klíčová slova

trombolýza – mozkový infarkt – starší pacienti

Key words

thrombolysis – cerebral infarction – elderly patients

Poděkování patří všem lékařům a dalším pracovníkům, kteří mnoho let a bez nároku na odměnu ukládají údaje do SITS registru. Pro možnosti další analýzy a případné publikace ze SITS registru kontaktujte: robert.mikulik@fnusa.cz. R. Mikulík a P. Kadlecová jsou podporováni z Evropského fondu regionálního rozvoje – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Úvod

Mozkový infarkt je nejčastější forma cévní mozkové příhody (CMP) a zároveň devastující onemocnění, které je u starší populace nejběžnější příčinou invalidity s 90denní mortalitou 20–50 % [1–3]. Se zvyšujícím se věkem roste i výskyt CMP. Z celkového počtu iktů jich třetina postihuje osoby starší 80 let [4]. Navíc lidé starší 80 let představují nejrychleji rostoucí segment populace v rozvinutých zemích, a proto výskyt CMP (a z ní plynoucího zdravotního postižení) u seniorů bude do budoucna narůstat [5,6]. Podle současných odhadů tvoří ve vyvinutých zemích počet osob starších 80 let 19 % celkové populace, s pravděpodobností nárůstu této věkové kategorie do r. 2050 na 29 % [7].

Nejčastější příčinou akutní mozkové ischemie je okluze extra- nebo intrakraniální arterie [8]. Kausální terapií mozkového infarktu je dosažení časné rekanalizace/reperfuze [9,10]. Pacienti, u nichž dojde k rekanalizaci uzavřené mozkové tepny, mají po třech měsících až 13krát větší šanci, že nezůstanou invalidní [11]. V současnosti je jediná schválená reperfuze terapie mozkového infarktu léčba pomocí intravenózní trombolýzy (IVT) tkáňovým aktivátorem plazminogenu (t-PA) podaná do 4,5 hod od začátku příznaků, event. intraarteriální trombolýza v časovém okně do 6 hod od rozvoje neurologického deficitu [12,13].

Prospěch a rizika trombolýzy ve věkové skupině nad 80 let nejsou ale dobře definovány. Všechny šest nejvýznamnějších randomizovaných, placebem kontrolovaných trombolytických studií, týkajících se terapie akutní CMP s alteplázou (NINDS I a II, ATLANTIS, ATLANTIS B, ECASS I a ECASS II), zahrnuje převážně mladší pacienty, zatímco pacienti nad 80 let věku byli zařazeni zcela sporadicky [2,3,14–16]. Proto máme velmi omezené důkazy na podporu použití IVT u starších osob.

Cílem naší práce bylo proto vyhodnotit bezpečnost a účinnost intravenózní trombolytické terapie u pacientů starších 80 let léčených IVT v České republice.

Soubor a metodika

Studie představuje analýzu údajů vložených do SITS registru (Safe Implementation of Treatments in Stroke) v období mezi 2/2003 a 2/2010. SITS je nadnárodní internetový registr pacientů s akutním

mozkovým infarktem léčených trombolýzou [17]. SITS působí v Evropě, Austrálii, Asii, Střední/Latinské Americe a účastní se na něm více než 1 000 oddělení ve více než 55 zemích. V ČR se aktivně účastní vkládání dat do SITS registru přibližně 50 center (počet aktivních center se mění v jednotlivých letech).

Všichni pacienti vloženi do registru měli akutní mozkový infarkt a byli léčeni IVT (alteplázou) v dávce 0,9 mg/kg. Terapeutické okno bylo původně do 3 hodin od vzniku příznaků a po zveřejnění výsledků studie ECASS III v září 2008 [9] bylo rozšířeno na 4,5 hod po nástupu příznaků. Závažnost neurologického deficitu při přijetí byla hodnocena podle National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Konečný stav byl měřen pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) za 90 dní a příznivý výsledek byl definován jako skóre 0–1. Všichni pacienti podstoupili vstupní a kontrolní CT vyšetření za 24–48 hod po trombolytické terapii.

Následující proměnné byly dokumentovány a použity pro analýzu: věk, pohlaví, anamnéza (vysoký krevní tlak, cukrovka, hyperlipidemie, kouření, prodělaná CMP v minulosti, fibrilace síní, městnavé srdeční selhání, užívání protidestičkové terapie, mRS skóre před iktem), dále vstupní charakteristiky (výchozí NIHSS skóre, systolický krevní tlak, glukóza, hmotnost pacientů, dávky tPA, čas zahájení léčby od nástupu příznaků, přítomnost časných ischemických změn na CT/MR), léčba v pracovní době (8–16 hod, po–pá), ošetření po prvním říjnu 2008 (publikace ECASS III), mRS po třech měsících a přítomnost symptomatrické intracerebrální hemoragie (SICH) podle tří následujících definicí:

1. SICH podle definice SITS – lokální nebo vzdálené parenchymové krvácení typu 2 (tj. > 30 % hemoragicky infarzované oblasti s významným edémem) na CT/MR 22–36 hod po léčbě v kombinaci se zhoršením neurologického deficitu ≥ 4 body NIHSS ve srovnání s výchozím, nebo vedoucím ke smrti.
2. SICH podle definice NINDS (the National Institute of Neurological Disorders and Stroke study) – krvácení dokumentované na CT v časové souvislosti se zhoršením klinického stavu pacienta do 36 hod od začátku léčby.
3. SICH podle definice ECASS II (the Second European-Australasian Cooperative Acute Stroke Study) – krvácení

dokumentované na CT asociované se zhoršením neurologického deficitu v prvních 24 hod trombolytické léčby.

Statistika

Deskriptivní statistika byla použita pro charakteristiku všech pacientů a pacientů ≤ 80 let a > 80 let věku. Rozdíly ve vstupních charakteristikách mezi pacienty ≤ 80 let a > 80 let věku byly hodnoceny pomocí chí-kvadrát testu nebo Mann-Whitneyova testu. Následující parametry byly použity pro hodnocení výstupního stavu: mRS za tři měsíce 0–1, úmrtnost, SICH podle třech definicí (viz výše), pokles NIHSS ≥ 40 % za 2 hod oproti vstupní hodnotě, NIHSS po 24 hod a 7 dnech. Pokles NIHSS ≥ 40 % za 2 hod oproti vstupní hodnotě detekuje proběhlou rekanalizaci se senzitivitou 74 % a specifitou 80 % [18,19]. Logistická regrese byla použita pro adjustaci statistické významnosti asociace mezi věkem (≤ 80 vs > 80 let) a výsledným stavem na vstupní charakteristiky. Hladina významnosti byla určena jako $p < 0,05$.

Výsledky

Z celkového počtu 3 053 pacientů léčených IVT do 4,5 hod od začátku příznaků, bylo 247 (8 %) starších 80 let (průměrný věk 84 roků ± 3) a 2 806 (92 %) bylo mladších nebo rovno 80 let (průměrný věk 65 ± 11). V jednotlivých iktových centrech v České republice bylo proporcionální zastoupení trombolyzovaných pacientů starších 80 let ze všech trombolyzovaných od 0 do 27 % ($p < 0,0001$). V letech 2003–2010 počet trombolyzovaných pacientů starších 80 let narůstal každým rokem takto: 0 %, 1 %, 3 %, 6 %, 7 %, 7 %, 12 % a 17 % ($p < 0,0001$). V letech 2009–2010 ale stále byl velký rozdíl v proporcionálním zastoupení trombolyzovaných pacientů starších 80 let v jednotlivých iktových centrech: od 0 do 33 % ($p < 0,0001$).

Tab. 1 ukazuje základní charakteristiky všech pacientů a pacientů ≤ 80 let a > 80 let věku. Mezi oběma skupinami byla řada signifikantních rozdílů ve vstupních charakteristikách, klinicky významné byly tyto (≤ 80 vs > 80 let): NIHSS (11 vs 14), městnavé srdeční selhání (9 vs 23 %), fibrilace síní (22 vs 49 %), arteriální hypertenze (70 vs 86 %), užívání protidestičkové terapie (29 vs 45 %), předchozí iktus v anamnéze (11 vs 17 %), kouření (25 vs 2 %), hyperlipidemie (36 vs 29 %).

Tab. 1. Základní charakteristiky všech pacientů a pacientů ≤ 80 let a > 80 let věku.

Vstupní parametr	Všichni n = 3 053 (100 %)	Věk ≤ 80 let n = 2 806 (92 %)	Věk > 80 let n = 247 (8 %)	p
věk [roky], průměr (SD)	66 (12)	65 (11)	84 (3)	< 0,001
mužské pohlaví, n (%)	1 834 (60)	1 744 (62)	90 (36)	< 0,001
výchozí NIHSS, medián (Q1–Q3)	11 (7–16)	11 (7–16)	14 (9–19)	< 0,001
systol. TK [mmHg], průměr (SD) před podáním IVT	153 (20)	153 (20)	157 (19)	0,011
glukóza v séru [mmol/l], medián (Q1–Q3)	6,8 (5,9–8,2)	6,8 (5,9–8,2)	7,2 (6,0–8,35)	0,220
hmotnost [kg], průměr (SD)	82 (15)	83 (15)	73 (11)	< 0,001
ischemie na CT nebo MR, n (%)	389 (13)	360 (13)	29 (12)	0,623
čas zahájení léčby rtPA [min], medián (Q1–Q3)	145 (120–170)	145 (120–170)	140 (120–165)	0,800
dávka trombololytika [mg], medián (Q1–Q3)	70 (63–80)	70 (65–80)	70 (57–70)	< 0,001
arteriální hypertenze, n (%)	2185 (72)	1973 (70)	212 (86)	< 0,001
diabetes mellitus, n (%)	745 (24)	673 (24)	72 (29)	0,057
hyperlipidemie, n (%)	1070 (35)	998 (36)	72 (29)	0,038
aktuální kuřáci, n (%)	697 (23)	693 (25)	4 (2)	< 0,001
fibrilace síní, n (%)	747 (25)	625 (22)	122 (49)	< 0,001
městnavé srdeční selhání, n (%)	322 (11)	265 (9)	57 (23)	< 0,001
výchozí mRS skóre 0–1, n (%)	2 423 (79)	2 250 (80)	173 (70)	0,008
předchozí iktus, n (%)	346 (11)	305 (11)	41 (17)	0,005
DM a předchozí iktus, n (%)	102 (3)	89 (3)	13 (5)	0,075
použití aspirinu, dipyridamolu, nebo klopidogrelu v předchorobí, n (%)	927 (30)	816 (29)	111 (45)	< 0,001
pracovní doba (8–16 hod), n (%)	1 640 (54)	1 595 (54)	135 (55)	0,758
léčba po 1. 10. 2008, n (%)	1 191 (39)	1 051 (38)	140 (57)	< 0,001
počet pacientů v centru za rok, medián (Q1–Q3)	23 (12–41)	22 (11–38)	38 (19–64)	< 0,001

SD – směrodatná odchylka (Standard Deviation), Q – kvartilová odchylka

Tab. 2 ukazuje neadjustované a adjustované hodnoty p a OR pro asociace mezi výstupními charakteristikami pacientů a věkem ≤ 80 let a > 80 let. Pacienti > 80 let měli signifikantně vyšší šanci, že zemřou oproti pacientům ≤ 80 let a o něco menší šanci (v absolutních číslech 44 minus 30 %, tj. 14 %), že se zcela uzdraví po trombolýze, ale výrazně se nelišili ve výskytu krvácení, rekanalizace, klinického průběhu v prvních sedmi dnech.

Diskuze

Analýza údajů registru SITS ukázala, že v České republice je léčeno trombolýzou asi 8 % pacientů, kteří jsou starší 80 let. Tento počet neodpovídá očekávanému proporcionálnímu zastoupení seniorů, kteří jsou hospitalizováni pro mozkový infarkt [4]. Tyto údaje tedy s vysokou pravděpodobností svědčí o tom, že řada 80letých a starších je vyloučena z léčby IVT. Tento předpoklad podporuje i to, že některá centra nikdy neléčí pacienty starší 80 let a některá centra jich léčí až čtvrtinu ze všech, kteří dostanou trombolýzu.

Praxe v České republice týkající se selekce pacientů k trombolýze je tedy velmi variabilní, a to přes to, že současně platná evropská doporučení a vědecké důkazy podporují léčbu pacientů IVT, a to bez ohledu na věk.

Zajímavé je zjištění, že pacienti > 80 let měli podstatně těžší deficit oproti pacientům ≤ 80 let (vstupní NIHSS 14 vs 11). Hypoteticky tak vyloučení z trombolýzy jsou převážně ti > 80letí, kteří mají lehčí neurologický deficit. V rámci těchto zjištění je pozitivní, že počet trombolyzovaných nad 80 let významně narostl v posledních dvou letech. Bohužel, rozdíl v počtu trombolyzovaných seniorů mezi centry zůstal, protože některá centra stále nikdy neléčila seniory trombolýzou, zatímco v jiných centrech > 80letí tvořili třetinu všech léčených.

Naše studie ukazuje, že není důvod neléčit pacienty starší 80 let trombolýzou. Je to proto, že pacienti starší 80 let měli prakticky identické riziko intracerebrálního krvácení jako pacienti mladší 80 let. Toto riziko navíc odpovídá riziku intrace-

rebrálního krvácení, jak je dokumentováno ve studiích, podle kterých jsme krvácení klasifikovali (NINDS, ECASS).

Pacienti starší 80 let měli v naší studii asi dvakrát vyšší pravděpodobnost úmrtí oproti pacientům mladším. Je to proto, že vyšší věk je sám o sobě nejvýznamnějším nezávislým rizikovým faktorem jak mortality (s každým decéniem její riziko stoupá o 72 %), tak i funkčního postižení (s každým decéniem klesá pravděpodobnost příznivého funkčního stavu o 25 %) [20]. Stejně jako u jiných onemocnění ale nebylo prokázáno, že vyšší věk interferuje s účinností léčby [21]. Jinými slovy, pacienti starší 80 let mají horší prognózu než pacienti mladší 80 let a pacienti neléčení trombolýzou mají horší prognózu než pacienti léčení trombolýzou, a to bez ohledu na věk. V zásadě tedy pacient starší 80 let má menší šanci na vyléčení při vzniku akutního mozkového infarktu oproti mladším pacientům z důvodu komorbidit a tato šance může být dále snížena, pokud se lékař rozhodne vyloučit pacienta z jediné účinné terapie, která do-

Tab. 2. Srovnání výsledného stavu u pacientů ≤ 80 let a > 80 ukazuje, že jediný významný rozdíl byl v úmrtnosti.

Výstupní parametr	Věk ≤ 80 let n (%)	Věk > 80 let n (%)	OR > 80 let vs ≤ 80 let (≤ 80 let je reference)	Hodnota p	OR > 80 let vs ≤ 80 let (≤ 80 let je refe- rence) adj *	Hodnota p _{ADJ} *
mRS za tři měsíce po iktu (0–1)	1 232 (44 %)	75 (30 %)	0,56 (0,42–0,75)	< 0,001	0,77 (0,54–1,09)	0,143
úmrtnost	386 (14 %)	76 (31 %)	2,79 (2,08–3,73)	< 0,001	1,99 (1,37–2,90)	< 0,001
spontánní intracerebrální krvácení hypertenzní (SICH-SITS)	58 (2 %)	4 (2 %)	0,79 (0,29–2,20)	0,657	0,76 (0,25–2,29)	0,619
spontánní intracerebrální krvácení hypertenzní (SICH-NINDS)	211 (8 %)	23 (9 %)	1,30 (0,83–2,05)	0,251	1,08 (0,64–1,82)	0,763
spontánní intracerebrální krvácení hypertenzní (SICH-ECASS II)	162 (6 %)	18 (7 %)	1,32 (0,80–2,19)	0,283	1,10 (0,61–1,98)	0,752
NIHSS po 7 dnech (0–1 nebo pokles z výchozích ≥ 8)	1 017 (36 %)	61 (25 %)	0,63 (0,46–0,86)	0,004	0,77 (0,54–1,10)	0,155
NIHSS po 24 hod (0–1 nebo pokles z výchozích ≥ 8)	780 (28 %)	48 (19 %)	0,70 (0,50–0,98)	0,035	0,85 (0,59–1,23)	0,380
NIHSS po 2 hod (pokles z výchozích ≥ 40 %)	778 (28 %)	63 (26 %)	0,97 (0,71–1,31)	0,825	1,34 (0,94–1,91)	0,107

OR – podíl šancí (Odds Ratio), *adjustovaná hodnota na vstupní parametry

káže reverzovat neurologický deficit, a to z trombolýzy.

Teoreticky zcela 100% důkaz o účinnosti IVT by mohla přinést pouze randomizovaná studie specificky u pacientů nad 80 let. Taková studie by ale byla neproveditelná z řady důvodů, např. etických, protože mnoho lékařů by považovalo léčbu placebem za neetickou, a to i u starších pacientů. Je to proto, že kromě naší studie provedené v ČR existuje řada vědeckých důkazů o bezpečnosti a účinnosti trombolýzy nad 80 let. Jedním z vědecky nejpřínosnějších je jiná analýza registru SITS, kde trombolizovaní pacienti nad 80 let v SITS registru byli srovnáváni s pacienty, kteří nebyli trombolizovaní (většinou léčení neuroprotektivy) v registru VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) [22]. Srovnání ukázala, že ve skupině ≤ 80 let je potřeba léčit 11,6 pacienta trombolýzou, abychom jednoho vyléčili (tj. dosáhli mRS 0–1 za tři měsíce) oproti kontrolní skupině. V případě pacientů > 80 let to bylo 11,9 pacienta na jednoho vyléčeného, tedy identický výsledek.

Podobné výsledky jako naše studie ukázala nedávno publikovaná metaana-

lyza [23] 13 existujících studií [24–36] týkajících se IVT s alteplázou u pacientů ≤ 80 a > 80 let. V této metaanalýze měli pacienti starší 80 let po IVT asi o polovinu nižší pravděpodobnost získání příznivého výsledku a asi 2,8krát vyšší úmrtnost ve srovnání s pacienty ≤ 80 let, ale riziko SICH se významně nelišilo mezi oběma skupinami. Výsledky tedy byly obdobné jako v ČR.

Teoretickou limitací této analýzy je selekční bias, které může nastat na třech úrovních: geografické úrovni ve smyslu nezařazení určité skupiny trombolizovaných pacientů do registru, protože některá centra nejsou zahrnuta nebo po druhé na úrovni centra, protože v centrech jsou někteří pacienti vloženi do registru méně pravděpodobně než jiní. Protože většina neurologických pracovišť v ČR participuje v SITS registru a protože existují motivační mechanismy, aby byli vkládány údaje o všech pacientech (a pokud nejsou, potom na věku nezáleží), je krajně nepravděpodobné, že by selekční bias bylo přítomno. Ve skutečnosti je tomu spíše naopak – vzhledem k popsaným faktům jsou údaje z ČR spolehlivější než z jiných zemí.

Tam spolupráce funguje mnohem hůře, jak dokládají počty údajů vložených do SITS registru v jednotlivých zemích [17]. Třetí možností selekčního bias je vyloučení pacientů nad 80 let ošetřujícími lékaři, protože jsou jimi považováni za kontraindikované např. z důvodu komorbidit. Potom by do registru byli zařazeni pouze ti pacienti nad 80 let, u kterých se nepředpokládaly např. komplikace, a bezpečnost IVT by tak byla v důsledku selekčního bias nadhodnocena, byla by tedy lepší, než ve skutečnosti je. Toto selekční bias je ale též nepravděpodobné, protože existuje tak velká variabilita mezi jednotlivými centry v poměrném zastoupení trombolizovaných pacientů nad 80 let (evidentně v některých centrech neléčí nikoho a v některých všechny kandidáty nad 80 let). V poslední řadě výsledky naší práce jsou zcela konzistentní s výsledky předchozích publikací a ukazují na dostatečnou validitu našich výsledků.

Závěr naší práce je, že v ČR jsou pacienti nad 80 let v řadě center vylučováni z léčby IVT. Údaje z ČR ale jednoznačně ukazují, že léčba IVT má obdobný bezpečnostní profil jako u mladších pacientů. Registr ze

své podstaty nemůže odpovědět otázku účinnosti trombolýzy. To by mohla pouze randomizovaná, placebem kontrolovaná studie ve skupině > 80letých, ale tato analýza potvrzuje známou skutečnost, že úmrtnost na mozkový infarkt (podobně jako např. na chřipku) se zvyšuje s věkem, a podtrhuje tak nezbytnost dále tuto nepříznivou prognózu nezhoršovat neposkytnutím účinné terapie, jakou je trombolýza. Dá se říct, že u starších pacientů je indikace maximálně možné účinné terapie dokonce naléhavější než u mladších pacientů, kde méně komorbidit dává pacientovi větší šanci na uzdravení (analogicky tomu, že očkování na chřipku je doporučováno primárně starším osobám). Je třeba pokračovat v příznivém trendu posledních dvou let, kdy je v ČR léčeno více seniorů trombolýzou.

Literatura

1. Poppe AY, Hill MD. Acute ischaemic stroke in patients aged 80 years and older: focus on the tolerability of thrombolytic agents. *Drugs Aging* 2008; 25(2): 95–103.
2. 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(24): 1581–1587.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274(13): 1017–1025.
4. Di Carlo A, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P et al. Stroke in the very old: clinical presentation and determinants of 3-month functional outcome: A European perspective. *European BIOMED Study of Stroke Care Group. Stroke* 1999; 30(11): 2313–2319.
5. ÚZIS ČR 2007. Dostupné z URL: www.uzis.cz.
6. World health organization. Dostupné z URL: www.who.int.
7. The demographics of aging. Dostupné z URL: www.transgenerational.org/aging/demographics.htm.
8. Bar M, Skoloudík D, Roubec M, Hradílek P, Chmelová J, Czerný D et al. Transcranial duplex sonography and CT angiography in acute stroke patients. *J Neuroimaging* 2010; 20(3): 240–245.
9. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(12): 1095–1102.
10. Bar M, Sandercock P, Skoloudík D, Prochazka V. Should mechanical embolectomy devices be used in routine clinical practice? *J Neural Transm* 2011; 118(8): 1131–1138.
11. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36(7): 1432–1438.
12. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5): 457–507.
13. ESO: Guidelines Update – January 2009. Dostupné z URL: www.eso-stroke.org.
14. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282(21): 2019–2026.
15. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33(2): 493–495.
16. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet* 1998; 352(9136): 1245–1251.
17. SITS. Dostupné z URL: www.acutestroke.org.
18. Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soennek L, Ahmed N, Wahlgren N. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42(6): 1638–1643.
19. Mikulik R, Ribo M, Hill MD, Grotta JC, Malkoff M, Molina C et al. Accuracy of serial National Institutes of Health Stroke Scale scores to identify artery status in acute ischemic stroke. *Circulation* 2007; 115(20): 2660–2665.
20. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age—a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 2006; 35(6): 572–580.
21. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. *Stroke* 1997; 28(11): 2119–2125.
22. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010; 341: c6046.
23. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guyler P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(7): 712–717.
24. Chen CI, Iguchi Y, Grotta JC, Garami Z, Uchino K, Shaltoni H et al. Intravenous TPA for very old stroke patients. *Eur Neurol* 2005; 54(3): 140–144.
25. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older: the tPA stroke survey experience. *Stroke* 2000; 31: 370–375.
26. Mouradian MS, Senthilvelan A, Jickling G, McCombe JA, Emery DJ, Dean N et al. Intravenous rt-PA for acute stroke: comparing its effectiveness in younger and older patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(9): 1234–1237.
27. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Kulkens S, Jüttler E, Hacke W et al. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(7): 690–693.
28. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(7): 826–829.
29. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients. *Stroke* 2005; 36(11): 2421–2425.
30. Toni D, Lorenzano S, Agnelli G, Guidetti D, Orlandi G, Semplicini A et al. Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(1–2): 129–135.
31. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, Georgiadis D, Baumann A, Weder B et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005; 65(11): 1795–1798.
32. Uyttenboogaart M, Schrijvers EM, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. Routine thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator in acute ischaemic stroke patients aged 80 years or older: a single centre experience. *Age Ageing* 2007; 36(5): 577–579.
33. Gómez-Choco M, Obach V, Urrea X, Amaro S, Cervera A, Vargas M et al. The response to IV rt-PA in very old stroke patients. *Eur J Neurol* 2008; 15(3): 253–256.
34. Mesueger E, Labreuche J, Olivet JM, Abboud H, Lavalée PC, Simon O et al. Determinants of outcome and safety of intravenous rt-PA therapy in the very old: a clinical registry study and systematic review. *Age Ageing* 2008; 37(1): 107–111.
35. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J. Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(3): 375–377.
36. Parnetti L, Silvestrelli G, Lanari A, Tambasco N, Capocchi G, Agnelli G. Efficacy of thrombolytic (rt-PA) therapy in old stroke patients: the Perugia Stroke Unit experience. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28: 397–404.

www.csnn.eu