



ORIGINAL ARTICLE

EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN YOUNG ADULTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

EFIKASNOST I BEZBEDNOST PRIMENE INTRAVENSKE TROMBOLIZE U LEĆENJU AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA KOD MLADIH ODRASLIH OSOBA

Mirjana Arsenijević¹, Nikola Blagojević¹, Dejana Jovanović^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

²Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Correspondence: arsenijevicmirjana0905@gmail.com

Abstract

Introduction: Stroke in young people has a major socioeconomic impact, since up to 30% of young patients may die or have permanent sequelae with expected longer survival than older patients.

Aim: The aim is to investigate the efficacy and safety of intravenous thrombolysis in the young adults with acute ischemic stroke (AIS) comparing to elderly patients.

Material and Methods: A total of 403 patients suffering from AIS treated with intravenous thrombolysis, were divided by age into two groups: patients aged 18 to 45 (n = 59) and patients older than 45 years (n = 344). The functional outcome, assessed by modified Rankin scale (mRS), was used as a measure of therapy efficacy, and the presence of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) and mortality as a measure of thrombolysis safety. The follow-up period was 3 months after stroke onset.

Results: There were no difference between two groups of patients in excellent functional outcome (mRS ≤ 1) ($p = 0.149$) and good functional outcome (mRS ≤ 2) ($p = 0.156$), while the rate of death was significantly lower in the group of younger patients (18-45 years 5.2% vs. > 45 years 17.0%, $p = 0.019$). Also, there was no statistically significant difference in the presence and type of sICH between these 2 groups of patients.

Conclusion: There is no significant difference in good and excellent functional outcome, as well as the incidence of sICH in young adult patients with AIS treated with intravenous thrombolysis, compared to the older patients. The fatal outcome is lower in the group of younger AIS patients.

Keywords:

Acute ischemic stroke,
Young adults,
Outcome,
Intravenous thrombolysis



SAŽETAK

Uvod: Moždani udar kod mlađih odraslih osoba ima veliki socioekonomski značaj, jer dovodi do smrtnog ishoda i trajnih sekvela kod ovih pacijenata u preko 30% slučajeva, a karakteriše ga i očekivano duže prezivljavanje u poređenju sa starijim pacijentima.

Cilj: Utvrditi efikasnost i bezbednost intravenske primene trombolitičke terapije kod mlađih odraslih pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom (AIMU) u poređenju sa starijim pacijentima.

Materijal i Metode: Ispitano je 403 pacijenta lečenih od AIMU intravenskom trombolizom, koji su prema godinama starosti podeljeni u 2 grupe, pacijente starosti 18-45 godina ($n = 59$) i pacijente starije od 45 godina ($n = 344$). Pored utvrđivanja mortaliteta, rađena je i procena funkcionalnog ishoda modifikovanom Rankinovom skalom (mRS), kao i prisustvu i tipa simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH). Pacijenti su praćeni 3 meseca nakon primene terapije.

Rezultati: Nije pokazana statistički značajna razlika u odličnom (mRS ≤ 1) ($p = 0,149$) i dobrom funkcionalnom ishodu (mRS ≤ 2) ($p = 0,156$) između ove 2 grupe pacijenata, dok je procenat smrtnog ishoda bio značajno manji u grupi mlađih pacijenata (18-45 god. 5,2% vs. > 45 god. 17,0%, $p = 0,019$). Nije pokazana ni statistički značajna razlika u prisustvu i tipu sICH između ove 2 grupe pacijenata.

Zaključak: Ne postoji značajna razlika u dobrom i odličnom funkcionalnom ishodu, kao ni u incidenciji sICH kod mlađih odraslih pacijenata sa AIMU nakon intravenske primene trombolize u odnosu na stariju grupu pacijenata. Zapažena je statistički značajna razlika u smrtnom ishodu koji je bio manji u grupi mlađih pacijenata.

Ključne reči:

akutni moždani udar,
mladi odrasli,
ishod,
intravenska tromboliza

Uvod

Moždani udar (MU) je jedan od vodećih uzroka smrtnosti i dugotrajne nesposobnosti ljudi širom sveta (1, 2). U Sjedinjenim Američkim Državama se na godišnjem nivou dijagnostikuje oko 795.000 novih slučajeva MU, a od njegovih posledica premine više od 129.000 ljudi (3). U Srbiji je od infarkta mozga, kao najčešćeg oblika MU, 2015. godine preminulo preko 7.500 ljudi, odnosno svaki 1000. stanovnik (4). U poslednjoj deceniji broj novoobolelih od MU u Srbiji povećao se za 100%, dok se u razvijenim zemljama smanjio za 42% (5). U terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) za očuvanje vitalnosti moždanog tkiva najznačajnija je brza restauracija cerebralnog krvnog protoka, koja se najčešće sprovodi intravenskom primenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) u "terapijskom prozoru" od 4,5 h nakon početka simptoma (6). Uspešnost lečenja zavisi od niza faktora, a najvažniji su stepen i brzina uspostavljanja rekanalizacije i nastanak hemoragične transformacije infarkta (7). Rezultati studije koja je posmatrala ishod bolesnika lečenih intravenskom trombolizom kroz procenu neurološkog deficitata, funkcionalnosti i stopu smrtnosti govore u prilog tome da je 3 meseca nakon njene primene jedna trećina bolesnika bila bez ili sa minimalnim neurološkim deficitom, 50-70% bolesnika je bilo funkcionalno nezavisno, dok je smrtnost iznosila 7-14% (8). Analiza rezultata Nacionalnog instituta za neurološke poremećaje i moždani udar (engl. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) studije pokazala je da pacijenti starije životne dobi sa većim inicijalnim stepenom neurološkog deficitata ili sa većom inicijalnom vrednošću srednjeg arterijskog pritiska imaju manju verovatnoću

povoljnog ishoda nakon primene intravenske trombolize (9). Retrospektivnom analizom pacijenata starosti do 50 godina, uključenih u studiju Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES), mlađa životna dob je bila nezavisno povezana sa smanjenjem rizika od smrtnog ishoda, ali ne i sa povoljnijim funkcionalnim ishodom i smanjenjem rizika za nastanak simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH) (10).

Cilj našeg istraživanja je da utvrdimo efikasnost i bezbednost intravenske primene trombolitičke terapije kod pacijenata sa AIMU starosti od 18 do 45 godina u poređenju sa grupom pacijenata starijih od 45 godina.

Materijal i Metode

Naša studija je retrospektivna analiza dela pacijenata nacionalnog registra koji evidentira bolesnike sa AIMU u Srbiji lecene primenom intravenske trombolize (engl. Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke, SETIS) (11, 12). Pacijenti su lečeni na Odeljenju urgentne neurologije Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 24.2.2006. do 11.7.2015. godine prema opšteprihvaćenim kriterijumima relevantnih vodiča za lečenje AIMU koji su bili aktuelni u ispitivanom periodu (5,13-15). Tokom ovog perioda je registrovan 421 konsekutivni pacijent starosti od 18 do 86 godina sa AIMU kod koga je primenjena intravenska tromboliza, ali je naknadnim ispitivanjima utvrđeno da je 18 pacijenata imalo simptomatologiju sličnu moždanom udaru bez dokaza o objektivnom postojanju istog, zbog čega su isključeni iz analize, kojom su konačno obuhvaćena 403 pacijenta. Pacijenti su podeljeni u 2 grupe, prema godinama starosti. Prvu grupu su činili pacijenti starosti 18 - 45 go-

dina, a drugu grupu pacijenti stariji od 45 godina. Uvidom u medicinsku dokumentaciju za sve ispitivane pacijente utvrđene su demografske i kliničke karakteristike – pol, postojanje faktora rizika za vaskularna oboljenja (hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje i atrijalna fibrilacija), prethodna primena antiagregacione terapije, inicijalni sistolni i dijastolni krvni pritisak, inicijalna glikemija, telesna težina i vreme proteklo do primene tromboličke terapije. Etiologija AIMU je, po TOAST (engl. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) klasifikaciji, podeljena na: aterosklerozu velikih arterija (AVA), bolest malih arterija (BMA), embolizaciju (EMB), drugi utvrđeni uzrok (DUU) i neutvrđeni uzrok (NU) (16). Prema topografskoj OCSP (engl. Oxfordshire Community Stroke Project) klasifikaciji, AIMU je, na osnovu inicijalnog neurološkog nalaza, podeljen na: totalni anteriorni cirkulatorni sindrom (TACS), parcijalni anteriorni cirkulatorni sindrom (PACS), lakunarni cirkulatorni sindrom (LACS) i posteriorni cirkulatorni sindrom (POCS) (17). Stepen neurološkog deficit-a procenjivan je NIHSS (engl. National Institute of Health Stroke Scale) skorom neposredno pre započinjanja trombolize, potom posle 2 h, 12 h, 24 h i 7 dana od njene primene, ukoliko je bolesnik još bio hospitalizovan (5). Od dijagnostičkih procedura svim bolesnicima je pre intravenske primene rtPA urađena kompjuterizovana tomografija (CT) glave, a rani CT znaci ishemije su bodosvani ASPECT (engl. Alberta Stroke Programme Early CT Score) skorom (18). U daljem postterapijskom toku kontrolni CT glave je obično rađen u periodu od 24 do 72 sata od inicijalnog CT snimanja, a u slučaju sumnje na pojavu hemoragijskih komplikacija i ranije. U skladu sa kliničkim indikacijama, rađeni su: magnetna rezonanca (MR) glave, CT i MR angiografija, transkranijalna doppler sonografija, kolor doppler sonografija magistralnih arterija vrata, transtorakalna i transezofagusna ehokardiografija, laboratorijski koagulacioni i imunološki testovi.

Pacijenti su praćeni 3 meseca nakon primene rtPA. Kao mera ishoda AIMU korišćeni su NIHSS skor, kojim je ocenjivan stepen neurološkog deficit-a i modifikovana Rankinova skala (mRS), kojom je procenjivan funkcionalni ishod pacijenata (5, 19). Odličan funkcionalan ishod definisan je kao mRS ≤ 1 i predstavlja odsustvo deficit-a ili minimalnu onesposobljenost, dobar funkcionalan ishod kao mRS ≤ 2 i označava funkcionalnu nezavisnost, dok je smrtni ishod definisan kao mRS 6.

Prisustvo ICH u postterapijskom toku procenjivano je na osnovu nalaza na kontrolnom CT-u glave i stepena neurološkog deficit-a ocenjenog NIHSS skorom, a pacijenti su, u zavisnosti od dobijenih rezultata i korišćenih definicija, svrstani u 5 grupa:

- 1) odsustvo ICH;
- 2) asimptomatska ICH (aICH);
- 3) sICH po NINDS kriterijumu definisana kao postojanje hemoragija u kombinaciji sa porastom NIHSS skora ≥ 1 ili hemoragija u kombinaciji sa smrtnim ishodom u roku od 7 dana (20);
- 4) sICH po ECASS II (engl. European–Australasian Cooperative Acute Stroke Study II) kriterijumu, definisana

kao hemoragija u kombinaciji sa neurološkim pogoršanjem NIHSS skora ≥ 4 od njegove početne vrednosti ili od najniže NIHSS vrednosti zabeležene u periodu od 7 dana nakon početne ili hemoragija koja je dovela do smrtnog ishoda (21); i 5) sICH po SITS-MOST (engl. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study) kriterijumu, definisana kao lokalna ili udaljena parenhimska hemoragija tipa 2, koja se vidi na CT-u glave 22-36 h nakon trombolize u kombinaciji sa neurološkim pogoršanjem NIHSS skora ≥ 4 od njegove početne vrednosti ili pogoršanje NIHSS skora ≥ 4 poena od najniže NIHSS vrednosti zabeležene u periodu između početne i vrednosti NIHSS nakon 24 h ili je u pitanju hemoragija koja dovodi do smrtnog ishoda (22).

Statistička analiza

Analiza podataka je vršena u statističkom programu SPSS (engl. Statistical Package for the Social Sciences) 20.0 za Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kvanti-tativne varijable su deskriptivno prikazane korišćenjem aritmetičke sredine i standardne devijacije ili medijane sa interkvartalnim rasponom, a kvalitativne korišćenjem frekvenci. Poređenje je vršeno u odnosu na godine starosti (18-45 vs. > 45). Za procenu značajnosti razlike kontinuiranih varijabli korišćen je Studentov T-test, za nominalne varijable χ^2 test, a za ordinalne varijable Man-Vitnijev (Mann-Whitney) test. Vrednost $p < 0,05$ je smatrana statistički značajnom, a $p < 0,01$ statistički veoma značajnom. Funkcionalni ishod, mortalitet i prisustvo ICH kod ove 2 grupe pacijenata poređeni su korišćenjem univariatne analize i multinominalne logističke regresije. U multivariatnu analizu su uključene sve varijable po kojima su se ove 2 grupe razlikovale u prethodnoj univariantnoj analizi, a kao kriterijum za uključivanje uzimana je $p < 0,1$.

Rezultati

Grupa ispitanika starosti 18-45 godina obuhvatila je 59 bolesnika prosečne starosti $36,54 \pm 7,71$ godina, dok je grupom starijih od 45 godina obuhvaćeno 344 bolesnika prosečne starosti $62,59 \pm 9,61$ godina. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u tabeli 1. U grupi mlađih pacijenata je zabeleženo statistički značajno ređe prisustvo hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti i atrijalne fibrilacije, dok je prevalencija pušenja bila veća, mada ne i statistički značajna. Pokazana je statistički veoma značajna razlika u etiologiji AIMU, koji je u grupi starijih češće bio posledica ateroskleroze velikih arterija i bolesti malih krvnih sudova (34,7%), dok su u grupi mlađih od značaja bili drugi utvrđeni uzroci (23,7%). Kod 57,6% mlađih pacijenata etiologija AIMU nije utvrđena, za razliku od grupe starijih gde se neutvrđeni uzrok nalazi kod 28,3% pacijenata. Pacijenti iz mlađe grupe su imali statistički značajno nižu inicijalnu vrednost glikemije, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, a pokazana je i značajno manja prevalencija prethodne primene antiagregacione terapije (**tabela 1**).

Tabela 1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenata starosti od 18 do 45 godina i starijih od 45 godina

Varijable	≤ 45 godina	> 45 godina	p vrednost	Vrednost testa
	n = 59	n = 344		
Godine (AS \pm SD)	36,54 \pm 7,71	62,59 \pm 9,61		
Godine, medijana (IKR)	38 (33-43)	62 (55-70)		
Muškarci, n (%)	41 (69,5)	223 (64,8)	0,486	$\chi^2 = 0,485;$ DF = 1
Faktori rizika				
Hipertenzija, n (%)	26 (44,1)	296 (86,0)	< 0,001	$\chi^2 = 55,263;$ DF = 1
Hiperlipidemija, n (%)	29 (50,9)	227 (67,0)	0,019	$\chi^2 = 5,524;$ DF = 1
Šećerna bolest, n (%)	1 (1,7)	69 (20,1)	0,001	$\chi^2 = 11,832;$ DF = 1
Pušenje, n (%)	26 (44,1)	113 (32,8)	0,094	$\chi^2 = 2,805;$ DF = 1
Atrialna fibrilacija, n (%)	6 (10,2)	98 (28,5)	0,003	$\chi^2 = 8,827;$ DF = 1
Etiologija				
AVA, n (%)	4 (6,8)	71 (20,7)	< 0,001	$\chi^2 = 54,597;$ DF = 4
BMA, n (%)	1 (1,7)	48 (14,0)		
EMB, n (%)	6 (10,2)	109 (31,8)		
DUU, n (%)	14 (23,7)	18 (5,2)		
NU, n (%)	34 (57,6)	97 (28,3)		
Prethodna antiagregaciona terapija, n (%)	4 (6,8)	102 (29,7)	< 0,001	$\chi^2 = 13,591;$ DF = 1
Inicijalna vrednost glikemije (mmol/l), medijana (IKR)	6,2 (5,7-7,1)	6,7 (5,8-8,0)	0,017	t = 2,436; DF = 102,623
Sistolni krvni pritisak (mm Hg), medijana (IKR)	140 (120-150)	150 (140-170)	< 0,001	U = 5833,0
Dijastolni krvni pritisak (mm Hg), medijana (IKR)	80 (70-90)	90 (80-95)	0,003	U = 7759,0
Telesna težina (kg) (AS \pm SD)	82,53 \pm 22,72	82,10 \pm 14,83	0,887	t = 0,143; DF = 66,751

AS = aritmetička sredina, SD = standardna devijacija, AVA = ateroskleroza velikih arterija, BMA = bolest malih arterija, EMB = embolizacija, DUU = drugi utvrđeni uzrok, NU = neutvrđeni uzrok, IKR = interkvartalni raspon

Pacijenti ove 2 grupe nisu se značajno razlikovali u pogledu inicijalnog stepena neurološkog deficit-a procenjenog NIHSS skorom. U grupi mlađih pacijenata 28,8% je imalo težak neurološki deficit, koji je definisan kao vrednost NIHSS skora ≥ 15 , dok je u grupi starijih težak deficit imalo 34,3% pacijenata. Na osnovu inicijalnog neurološkog nalaza i neurovizuelizacionih snimanja uočeno

je da je najveći broj mlađih pacijenata imao PACS (45,8%), za razliku od grupe starijih pacijenata gde u pogledu topografije preovlađuje TACS (36,9%), ali nije primećena statistički značajna razlika u ukupnoj lokalizaciji AIMU između ove 2 grupe pacijenata. Kod obe grupe pacijenata uočena je približno podjednaka zahvaćenost karotidne vaskularne oblasti i leve hemisfere mozga (**tabela 2**).

Tabela 2. Inicijalni neurološki deficit i lokalizacija infarkta kod pacijenata sa AIMU starosti od 18 do 45 godina i starijih od 45 godina

Varijable	≤ 45 godina, n = 59	> 45 godina, n = 344	p vrednost	Vrednost testa
Inicijalni NIHSS skor, medijana (IKR)	10 (7-16)	11 (7-17)	0,218	t = 1,234; DF = 401
Težak neurološki deficit (NIHSS ≥ 15), n (%)	17 (28,8)	118 (34,3)	0,409	$\chi^2 = 0,681;$ DF = 1

Podtip moždanog udara			0,114	$\chi^2 = 5,943;$ DF = 3
TACS, n (%)	16 (27,1)	127 (36,9)		
PACS, n (%)	27 (45,8)	108 (31,4)		
POCS, n (%)	9 (15,3)	45 (13,1)		
LACS, n (%)	7 (11,9)	64 (18,6)		
Karotidna vaskularna oblast, n (%)	49 (83,1)	293 (85,2)		
Leva hemisfera, n (%)	29 (49,2)	165 (48,0)		

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, TACS = totalni anteriorni cirkulatorni sindrom, PACS = parcijalni anteriorni cirkulatorni sindrom, LACS = lakunarni cirkulatorni sindrom, POCS = posteriorni cirkulatorni sindrom, IKR = interkvartalni raspon

Inicijalnim CT nalazom je pokazano da ne postoji statistički značajna razlika u prisustvu ranih CT znakova ishemije između ove 2 grupe pacijenata ($p = 0,754$), kao ni u vrednosti ASPECT skora kojim su ovi znaci bodovani. Ovi pacijenti se nisu razlikovali ni u pogledu prisustva znaka hiperdenzne arterije, dok je prisustvo leukoarajoze bilo značajno ređe u grupi mlađih pacijenata (tabela 3).

Tabela 3. Inicijalni CT nalaza pacijenata sa AIMU starosti od 18 do 45 godina i starijih od 45 godina

CT nalaz			
Varijable	≤ 45 godina, n = 59	> 45 godina, n = 344	p vrednost
Rani znaci infarkta na prvom CT snimku, n (%)	15 (25,4)	81 (23,5)	0,754
ASPECTS, medijana (IKR)	10 (10-10)	10 (10-10)	0,728
Znak hiperdenzne arterije, n (%)	7 (11,9)	42 (12,2)	0,94
Leukoarajoza, n (%)	1 (1,7)	25 (7,3)	0,107

CT = kompjuterizovana tomografija, ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score, IKR = interkvartalni raspon

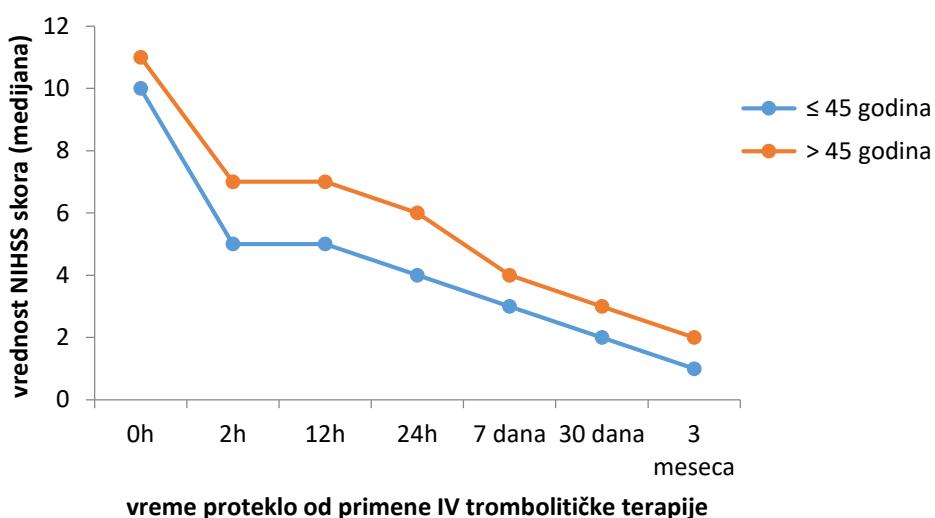
Tabela 4. Prikaz vremenskih perioda značajnih za ishod pacijenata sa AIMU starosti od 18 do 45 godina i starijih od 45 godina i njihovo poređenje između

Vreme proteklo do trombolize (minuti)			
Varijable	≤ 45 godina, n = 59	> 45 godina, n = 344	p vrednost
Vreme od moždanog udara do bolničkih vrata, medijana (IKR)	65 (40-100)	75 (50-105)	0,288
Srednje vreme od bolničkih vrata do lečenja (\pm SD)	97,71 \pm 57,53	79,86 \pm 41,83	0,026
Vreme od moždanog udara do lečenja, medijana (IKR)	150 (130-180)	150 (125-180)	0,229
Srednje vreme od moždanog udara do lečenja (\pm SD)	169,07 \pm 74,69	156,64 \pm 59,86	0,229
Početak lečenja \leq 120 min, n (%)	10 (16,9)	84 (24,4)	0,21
Početak lečenja > 180 min, n (%)	14 (23,7)	85 (24,7)	0,872

IKR = interkvartalni raspon, SD = standardna devijacija

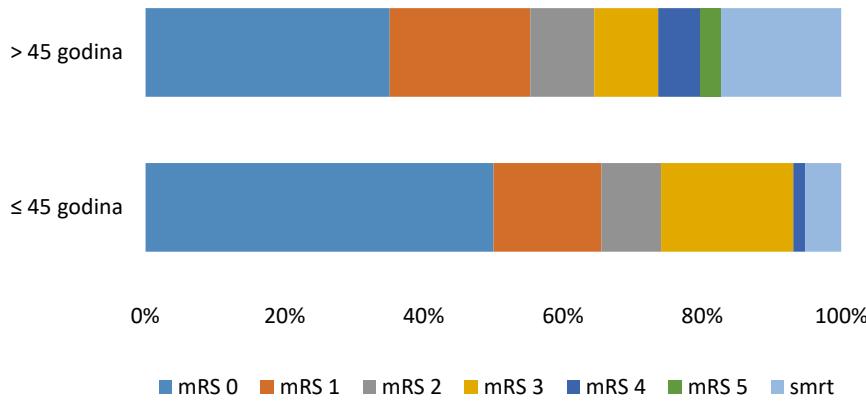
Stepen neurološkog deficit-a neposredno pre i 2 h, 12 h, 24 h, 7 dana, 30 dana i 3 meseca nakon primene trombolitičke terapije bio je manji u grupi mlađih pacijenata, a proporcionalno se tokov vremena smanjivao u obe

grupe pacijenata. Na kraju trećeg meseca od primene terapije medijana NIHSS skora u grupi mlađih iznosila je 1, a u grupi starijih 2 (grafikon 1).



Grafikon 1. Prikaz stepena neurološkog deficit-a pacijenata sa AIMU starosti od 18 do 45 godina i starijih od 45 godina tokom vremena

(NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, IV = intravenska)



Grafikon 2. Prikaz funkcionalnog ishoda pacijenata sa AIMU nakon 3 meseca od primene intravenske trombolitičke terapije (mRS = modifikovana Rankinova skala)

Funkcionalni ishod obe grupe pacijenata procenjen modifikovanom Rankinovom skalom nakon 3 meseca od intravenske primene trombolitičke terapije prikazan je na **grafikonu 2**.

Univarijantnom analizom dobijenih podataka za 394 pacijenta pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u odličnom (mRS ≤ 1) ($p = 0,149$) i dobrom funkcionalnom ishodu (mRS ≤ 2) ($p = 0,156$) između ove 2 grupe pacijenata, dok je procenat smrtnog ishoda bio značajno manji u grupi mlađih pacijenata (≤ 45 god. 5,2% vs. > 45 god. 17,0%, $p = 0,019$). Multivarijantna logistička

regresija takođe nije pokazala statistički značajnu razliku u odličnom ($p = 0,101$) i dobrom ($p = 0,103$) funkcionalnom ishodu između 2 grupe pacijenata sa AIMU kada se one ujednače po polu, postojanju hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti, pušenja i atrijalne fibrilacije, prethodnoj primeni antiagregacione terapije, inicijalnoj vrednosti glikemije, sistolnom i dijastolnom krvnom pritisku, etiologiji moždanog udara i vremenu od bolničkih vrata do tretmana. Rezultati ove analize su pokazali da postoji statistički značajna razlika u smrtnom ishodu koji je bio manji u mlađoj grupi pacijenata ($p = 0,024$) (**tabela 5**).

Tabela 5. Funkcionalni ishod pacijenata sa AIMU nakon 3 meseca od intravenske primene trombolitičke terapije

Varijable	≤ 45 godina, n = 58	> 45 godina, n = 336	UNIVARIJANTNA ANALIZA		MULTIVARIJANTNA ANALIZA	
			p vrednost	p vrednost	OR (95% CI)	
Bez neurološkog deficit (mRS ≤ 1), n (%)	38 (65,5)	186 (55,4)	0,149	0,101	0,556 (0,276-1,122)	
Nezavisnost (mRS ≤ 2), n (%)	43 (74,1)	217 (64,6)	0,156	0,103	0,532 (0,249-1,136)	
Smrt (mRS = 6), n (%)	3 (5,2)	57 (17,0)	0,019	0,024	10,989 (1,362-90,909)	

OR = odds ratio, CI = confidence interval, mRS = modifikovana Rankinova skala

Prisustvo i tip ICH u obe grupe pacijenata nakon primene intravenske trombolitičke terapije prikazano je u tabeli 6. Univarijantna analiza nastanka i tipa ICH u postterapijskom toku kod 400 pacijenata pokazala je manje prisustvo aICH, sICH po NINDS definiciji, sICH po ECASS II definiciji i sICH po SITS-MOST definiciji u

grupi mlađih pacijenata u odnosu na starije, ali ova razlika se nije pokazala statistički značajnom. Multivarijantnom logističkom regresijom nije pokazana ni statistički značajna razlika u prisustvu aICH, sICH po NINDS definiciji, sICH po ECASS II definiciji i sICH po SITS-MOST definiciji između ove 2 grupe pacijenata (**tabela 6**).

Tabela 6. Prikaz prisustva i tipa ICH pacijenata sa AIMU starosti od 18 do 45 godina u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata starijih od 45 godina nakon primene intravenske trombolitičke terapije

	≤ 45 godina, n = 59	> 45 godina, n = 341	UNIVARIJANTNA ANALIZA	MULTIVARIJANTNA ANALIZA	
			p vrednost	p vrednost	OR (95% CI)
Asimptomatska ICH, n (%)	5 (8,5)	40 (11,7)	0,465	0,721	1,227 (0,398-3,773)
Simptomatska ICH NINDS definicija, n (%)	3 (5,1)	29 (8,5)	0,371	0,098	3,802 (0,782-18,518)
Simptomatska ICH ECASS II definicija, n (%)	3 (5,1)	26 (7,6)	0,487	0,148	3,247 (0,658-15,873)
Simptomatska ICH SITS-MOST definicija, n (%)	2 (3,4)	15 (4,4)	0,723	0,481	2,227 (0,24-20,833)

ICH = intracerebralna hemoragija, NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke, ECASS II = European–Australian Cooperative Acute Stroke Study II, SITS-MOST = Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study, OR = odds ratio, CI = confidence interval

Diskusija

Naša studija je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika u odličnom i dobrom funkcionalnom ishodu između pacijenata sa AIMU starosti od 18 do 45 godina u poređenju sa grupom pacijenata sa AIMU starijih od 45 godina nakon 3 meseca praćenja. Za razliku od našeg istraživanja, multicentrična SITS-ISTR (engl. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–International Stroke Thrombolysis Register) studija pokazala je da postoji statistički veoma značajna razlika u funkcionalnom ishodu između 3246 pacijenata starosti 18-50 godina i 24425 pacijenta starosti 51-80 godina, lečenih intravenskom primenom rtPA, u "terapijskom prozoru" od 4,5 h (23). Starija grupa pacijenata obuhvaćenih ovom studijom inicijalno je imala veći stepen neurološkog deficitu u odnosu na pacijente iz naše studije, dok se stepen inicijalnog neurološkog deficitu u grupi mlađih nije razlikovao (medijane inicijalnih vrednosti NIHSS skora pacijenata: starija grupa - 12 vs. 11, mlađa grupa - 10 vs. 10) (23). Prosečna starost pacijenata starije grupe uključenih u ovu studiju je iznosila 70 god., za razliku od pacijenata starije grupe iz naše studije, gde je prosečna starost iznosila 62 godine (23). S obzirom na veličinu uzorka ove multicentrične studije veći stepen inicijalnog neurološkog deficitu u grupi starijih pacijenata obuhvaćenih ovom studijom u odnosu na grupu starijih pacijenata uključenih u našu studiju, kao i starije životno doba ovih pacijenata mogu da objasne razliku u krajnjem funkcionalnom ishodu (24). Rezultati Finske studije, u kojoj je poređen funkcionalni ishod 48 pacijenata sa AIMU starosti 16-49 godina i 96 pacijenata sa AIMU starosti 50-79 godina nakon 3 meseca od primene intravenske trombolize, pokazuju, slično našoj studiji, da ne postoji statistički značajna razlika u dobrom i odličnom funkcionalnom ishodu između mlađih i starijih pacijenata (25). Za razliku od naše studije, međutim, i mlađi i stariji pacijenti ovog istraživanja imali su isti stepen inicijalnog neurološkog deficitu (medijana inicijalnog NIHSS skora u obe grupe iznosila je 7) (25). Iako su pacijenti ove studije imali značajno manji inicijalni stepen neurološkog deficitu u odnosu na pacijente iz naše studije, veći procenat pacijenata mlađe grupe iz naše studije imao je odličan funkcionalni ishod u odnosu na grupu mlađih pacijenata Finske studije ($mRS \leq 1 = 65,5\%$ vs. $mRS \leq 1 = 40\%$), što se delimično može objasniti razlikom u gornjoj granici godina mlađe grupe (24).

Mortalitet pacijenata starosti 18-45 godina, uključenih u našu studiju, nakon 3 meseca praćenja bio je statistički značajno manji u odnosu na stariju grupu pacijenata, što je potvrđeno i multivariatnom logističkom regresijom nakon ujednačavanja ovih pacijenata po osnovnim kliničkim i demografskim karakteristikama. U poređenju sa SITS-ISTR studijom, mortalitet je bio gotovo identičan u grupi mlađih pacijenata (4,9%) (23), što se može objasniti istim stepenom inicijalnog neurološkog deficitu mlađih pacijenata uključenih u ove dve studije (24). Uočen je niži stepen mortaliteta mlađih pacijena-

ta uključenih u Finsku studiju u odnosu na našu (0% vs. 5,2%) (25), što se takođe može objasniti prethodno pomenutim nižim inicijalnim vrednostima NIHSS skora (24).

Incidencija sICH se nije značajno razlikovala u grupi mlađih pacijenata uključenih u našu studiju u odnosu na stariju grupu, što je potvrđeno i multivariatnom analizom. Za razliku od naših, rezultati SITS-ISTR studije su pokazali da postoji značajno manja incidencija sICH u postterapijskom toku u grupi mlađih u odnosu na grupu starijih pacijenata (23). To se može objasniti većim razlikama u inicijalnom NIHSS skoru ove 2 grupe pacijenata (24), veličinom populacije na kojoj je vršeno istraživanje (23) i znatno većim razlikama u prisustvu faktora rizika (atrijalna fibrilacija, inicijalna vrednost glikemije, prethodna upotreba antiagregacione terapije, vrednost sistolnog krvnog pritiska, itd.) koji su u prethodnim studijama identifikovani kao prediktivni faktori za nastanak sICH (26). Uočava se, takođe, da je značajno veći procenat mlađih odraslih pacijenata iz naše studije u postterapijskom toku imao sICH po bilo kojoj od 3 definicije (NINDS, ECASS II i SITS-MOST) u odnosu na pacijente iz SITS-ISTR studije (23). Ovo se može objasniti češćim prisustvom ranih CT znakova AIMU (25,4% vs. 22,2%) (27) i atrijalne fibrilacije (10,2% vs. 4,6%) (28) u grupi mlađih odraslih pacijenata uključenih u našu studiju, kao i razlikom u veličini uzorka populacije.

Mlađi odrasli pacijenti čine oko 6,8% od ukupnog broja pacijenata sa AIMU koji su obuhvaćeni ovom studijom, što je manje u odnosu na druge studije (8-10%), a može se objasniti time da su u ovim studijama mlađu grupu činili pacijenti starosti do 50 godina (23, 29). Zapaža se da je procenat muškaraca sa AIMU u mlađoj populaciji značajno veći u odnosu na žene (70% vs. 30%), što je u korelaciji sa podacima drugih studija (23, 29, 30). Slično rezultatima ostalih studija, prevalencije glavnih faktora rizika za nastanak AIMU, izuzev pušenja, bile su značajno niže u grupi mlađih pacijenata (24, 26, 30). U pogledu etiologije, AIMU mlađih pacijenata uključenih u našu studiju očekivano je najčešće bio posledica drugih utvrđenih uzroka (29, 31, 32), ali detaljnija analiza u pogledu pojedinačnog prisustva ovih uzroka nije rađena. Zapažen je značajan procenat mlađih pacijenata sa neutvrđenim uzorkom AIMU, što se može objasniti kraćim hospitalnim lečenjem ovih pacijenata u toku kojeg je moglo biti sprovedeno etiološko ispitivanje.

Lokalizacija infarkta u anteriornoj i posteriornoj cirkulaciju se nije bitnije razlikovala između 2 grupe pacijenata uključenih u našu studiju. Zapaža se manja incidencija posteriornog cerebralnog sindroma u grupi mlađih pacijenata u odnosu na druge studije (32, 33). Znatno manji procenat pacijenata mlađe grupe imao je leukoarajozu u odnosu na pacijente iz starije grupe (1,7% vs. 7,3%), što je u korelaciji sa rezultatima drugih studija (29, 32, 33).

Teškoće pri poređenju različitih studija koje se bave ispitivanjem efikasnosti i bezbednosti AIMU kod mlađih odraslih osoba proističu prvenstveno iz činjenice da je u različitim studijama prihvaćena različita granica

godina za svrstavanje pacijenata u određenu grupu, što može da se značajno odrazi na dobijene rezultate, uzimajući u obzir uticaj godina kao nezavisnog faktora za bolji ishod pacijenata.

Rezultati naše studije su pokazali da ne postoje značajna razlika u dobrom i odličnom funkcionalnom

Literatura

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> accessed 20.07.2017.
2. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014;383(9913):245–54.
3. http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/About-Stroke/Impact-of-Stroke-Stroke-statistics_UCM_310728_Article.jsp#.WXE2XoSGPIU accessed 20.07.2017
4. Ilić D, Ivanović I, Krstić M, Medarević A, Živković Šulović M, Crnčević Radović M, Dimitrijević D, Miljuš D, Jovanovski Z, Knežević T, Jović D, Matić B, Dejanović S. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2015. Institut za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd 2016. ISSN 2217-3714 (Online)
5. Čovičković Šternić N, Beslać Bumbaširević Lj, Žarkov M, Raičević R, Tončev G, Živković M, Jovanović D, Šantrić Milićević M, Nalić D, Pavlović AM. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse "Ishemijski moždani udar". Klinički vodič 4/11, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Ur. Milašinović G. Izd. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2011.
6. Hlavica M, Diepers I, Garcia-Esperon C, Ineichen BV, Nedeltchev K, Kahles T, Remonda L. Pharmacological recanalization therapy in acute ischemic stroke - evolution, current state and perspectives of intravenous and intra-arterial thrombolysis. *J Neuroradiol.* 2015;42(1):30-46.
7. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Serfaty JM, Laissy JP, Lavallée PC, et al. Dramatic recovery in acute ischemic stroke is associated with arterial recanalization grade and speed. *Stroke.* 2012;43:2998–3002.
8. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010 May 15;375(9727):1695–703.
9. The NINDS-tPA Stroke Study Group. Generalized efficacy of tPA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS tPA stroke trial. *Stroke.* 1997;28:2119 –2125.
10. Poppe AY, Buchan AM, Hill MD. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in young adult patients. *Can J Neurol Sci.* 2009;36:161–167.
11. Jovanović DR, Beslać-Bumbasirević Lj, Budimkić M, Pekmezović T, Živković M, Kostić VS; SETIS Investigation Group. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(9):729-32.
12. Jovanović DR, Beslać-Bumbasirević L, Raicević R, Zidverć-Trajković J, Ercegovac MD. Etiology of ischemic stroke among young adults of Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2008; 65(11):803-9.
13. Čovičković Šternić N, Beslać Bumbaširević Lj, Kostić VS, Radak Đ, Slankamenac P, Živković M, Raičević R, Tončev G, Jovanović D. Nacionalni vodič „Akutni ishemski moždani udar“. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; Izd. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID - Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost, 2004.
14. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870–947.
16. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993; 24(1): 35-41.
17. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337:1521-1526.
18. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM, for the ASPECTS Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet.* 2000; 355:1670-1674.
19. Van Swieten JL, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Gijn JV. Interobserver agreement for the assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke.* 1988;19:604-607.
20. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA for ischemic stroke. *Stroke.* 1997; 28: 2109–2118.
21. Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001; 32: 438–441.
22. Wahlgren N, Ahmed N, Da’valos A, et al, for the SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369:275–282.
23. Toni D, Ahmed N, Anzini A, et al. Intravenous thrombolysis in young stroke patients: results from the SITS-ISTR.

- Neurology. 2012; 78(12):880-7.
- 24. Strbian D, Atula S, Meretoja A, Kaste M, Tatlisumak T; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Outcome of ischemic stroke patients with serious post-thrombolysis neurological deficits. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127(4):221-6.
 - 25. Putaala J, Metso TM, Metso AJ et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke.* 2009; 40(6):2085-91.
 - 26. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):1-10.
 - 27. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, Dmochowski J. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging.* 2001;11(2):184-8.
 - 28. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation.* 2002;105:1679-1685.
 - 29. Fromm A, Waje-Andreasen U, Thomassen L, Naess H. Comparison between Ischemic Stroke Patients <50 Years and ≥50 Years Admitted to a Single Centre: The Bergen Stroke Study. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:183256.
 - 30. Kwon SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(1):19-24.
 - 31. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreasen U et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol.* 2013; 20(11):1431-9.
 - 32. Putaala J, Metso AJ, Metso TM et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009; 40(4):1195-203.
 - 33. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Nyland G, Myhr KM. Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in young adults in western Norway. *Stroke.* 2002; 33(8):2105-8.