

急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明 (第二部分)

美国心脏协会/美国卒中协会致医疗卫生专业人员的声明

■ 译者及校译者: 沈东超¹, 王子璇², 肖伏龙³, 张玮艺², 张潇潇⁴, 张宁⁵, 王春雪⁵

【摘要】

目的 客观地评估静脉应用重组组织型纤溶酶原激活剂(阿替普酶)治疗急性缺血性卒中患者的指征(适应证/纳入标准,禁忌证/排除标准),帮助临床医师在一般及特殊的临床情况下,告知卒中患者阿替普酶治疗相关的定量与定性风险,并确定未来关于阿替普酶治疗标准相关研究的重点,为扩大阿替普酶的安全使用范围及改善卒中结局提供可能。

方法 依据既往的研究及工作经验,委员会主席提名撰写小组成员名单。成员需经美国心脏协会卒中委员会科学声明监事会及美国心脏协会稿件监事会认可。撰写小组成员系统回顾相关文献综述,总结现有的证据,提出目前研究仍有空白的部分,按照美国心脏协会的标准制订推荐意见。回顾的文献包括:已发表的临床及流行病学研究,死亡及病例报道,临床及公共健康指南,权威综述,病例档案及专家意见。所有参与写作的成员均有机会参与评论及批核本声明的最终版本。并且,本声明在最终经美国心脏协会科学顾问和协调委员会批准前,需经美国心脏协会内部同行评论,卒中委员会审查,及科学声明监事会认可。

结果 回顾现有文献后发现:有关静脉应用阿替普酶排除标准的证据等级差异较大。一些排除标准已经大量研究印证,如:老年卒中患者、严重卒中、伴有糖尿病或血糖水平增高的患者,仅头颅计算机断层扫描(computed tomography,CT)提示早期微小缺血改变的患者应用阿替普酶治疗获益。但还有一些排除标准仅基于基本知识及判断确定,且不太可能通过随机临床试验评估其安全性,如近期颅内手术。其他更大部分禁忌证或警示的证据水平处于上述两类之间。然而,不同排除标准对于阿替普酶应用的影响不仅取决于其背后支持证据的多少,还取决于此排除标准在卒中人群中的发生率,不同排除标准同时存在于同一患者的可能性,及不同临床医师在临床实践中的差异。

【关键词】 美国心脏协会科学声明;脑缺血;脑梗死;纤维蛋白溶解剂;卒中;溶栓治疗;组织型纤溶酶原激活剂

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.03.012

(接上期)

3 卒中严重程度与NIHSS评分

既往版本的美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)处方信息不推荐使用阿替普酶治疗仅有轻微神经功能损伤的患者,并强调在此种情况下药物的安全性及有效性尚未得到评估。并且,根据药品说明,阿替普酶治疗急性缺血性卒中的风险在严重神经功能损害[如,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分>22分]的患者中可能增加,并超过可能的预期获益。但需注意的是,在

2015年2月FDA处方信息的更新版本中,上述两条关于卒中严重程度与阿替普酶用药的警示均未被提及。2013年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国卒中协会(American Stroke Association, ASA)指南推荐,急性缺血性卒中患者若出现可衡量的神经功能缺损,均应考虑静脉阿替普酶治疗。此外,指南列出了一些小卒中症状,并作为相对排除标准。严重卒中(如:NIHSS评分>25分)是症状发生后3~4.5 h阿替普酶静脉溶栓的相对禁忌证,因为严重卒中患者(如,NIHSS评分>25分)发病3~4.5 h接受阿替普酶静脉溶栓治疗

作者单位

¹100730 北京

协和医院神经内科

²首都医科大学附属北京天坛医院2015级神经病学硕士研究生

³首都医科大学附属北京天坛医院2013级影像学博士研究生

⁴首都医科大学2011级临床医学本科生

⁵首都医科大学附属北京天坛医院神经精神医学与临床心理科

通信作者

王春雪

snowsens@126.com

的有效性尚未完全确定(Ⅱb级推荐; C级证据)。指南还提出,阿替普酶静脉溶栓治疗轻度卒中后功能缺损是可以考虑的,但需权衡潜在的风险及可能的获益(Ⅱb级推荐; C级证据)。

发病初期卒中严重程度是已知最强的缺血性卒中患者功能结局及死亡率的预测因子。使用标准化的评分描述卒中严重程度,极大地增加了患者治疗护理的可沟通性,也有助于缺血性卒中临床研究结果的理解。其中,最常用到的量表为NIHSS评分,该评分描述了不同严重程度的卒中,从0分(无临床症状)至42分(昏迷)。NIHSS评分最初因阿替普酶临床预试验而产生,并经许多研究验证,不同培训年限的医务人员均可使用。部分文献认为,NIHSS评分中语言缺损的分数权重较高,因此,对于同等体积的梗死,左侧半球梗死会得到比右侧半球缺血性卒中更高的分数。

尽管NIHSS是由美国国立神经疾病和卒中研究院(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)阿替普酶研究的研究者制定,但小卒中的排除标准不仅由NIHSS评分决定。在最初试验的工作手册中,小卒中的定义是“仅有感觉症状或共济失调症状的卒中,或患者出现运动症状,但NIHSS评分仅提示一肢体‘1’分,但其余肢体‘0’分的卒中为小卒中”。故在该项研究注册的患者中,仅有58例患者NIHSS评分<5分(被诊断为轻度卒中)。同样,因为大面积梗死在人群中较为罕见,故该研究中NIHSS评分>25分的患者也相对较少。所以,AHA指南及FDA处方信息对于阿替普酶治疗不同严重程度缺血性卒中的推荐意见仍存在冲突和矛盾。

3.1 卒中严重程度与阿替普酶治疗 根据最初NINDS的两项阿替普酶试验对于良好结局预测因子的分析,卒中严重程度更轻(NIHSS评分<20分)是良好结局最重要的预测因子之一。但NIHSS评分>20分的患者经阿替普酶治疗仍可获得显著的独立获益。即使考虑到年龄-

卒中严重程度的交互作用,仍无预处理因素影响治疗效果,也不存在停止治疗的界值。研究者认为严重卒中患者可进行阿替普酶治疗,因为尽管该类患者获得良好结局的可能性总体降低,但接受阿替普酶治疗的严重卒中患者较未经阿替普酶治疗的患者仍有更高获得良好结局的机会。这项结论在其他几项研究中也证实。最近,第三次国际卒中研究(the Third International Stroke Trial, IST-3)研究也证实了该结论。IST-3研究按患者抵院时NIHSS评分进行预先分组,并进行亚组分析,发现不同NIHSS评分亚组间的治疗效果差异有显著性($P=0.003$)。总体上,随着卒中严重程度增加,良好结局的aOR增加。但各亚组间差异无显著性,且该结果未校正发病至治疗时间。尽管该研究未得到差异有显著性的统计学结果,但仍清楚地表明阿替普酶治疗严重卒中患者的效果未明显降低。

最初,FDA批准阿替普酶时有一条警告信息,即在治疗NIHSS评分>22分的患者时需“慎用”。NINDS研究发现,缺血性卒中严重程度越高,阿替普酶治疗后发生出血性转化的风险就越大,故在阿替普酶批准文件中包括了上述警示信息。但事实上,无论是否接受阿替普酶治疗,严重程度更重的卒中均有更高的出血性转化的风险。然而,在最初两项NINDS阿替普酶研究的亚组分析中,卒中严重程度及发病后首次头颅CT的脑水肿程度是仅有的两项独立的出血风险预测因子。应当注意的是,尽管阿替普酶增加早期出血的发生率,但实质上能够改善严重卒中患者最终的功能结局,包括降低增高的出血风险。所以,出血风险增加不应作为不使用阿替普酶治疗的理由。近期许多评分均可分层评价患者危险程度,如缺血性卒中预测风险评分(Ischemic Stroke Predictive Risk Score, iSCORE),应用年龄及NIHSS评分预测卒中预后(Stroke Prognostication using Age and NIHSS,

SPAN-100), SEDAN评分(症状性出血风险的预测评分),安全治疗卒中——颅内出血(Safe Implementation of Treatments in Stroke- Intracerebral Hemorrhage, SITS-ICH),及溶栓后出血评分(Hemorrhage After Thrombolysis, HAT)。然而,上述评分不能作为是否进行阿替普酶治疗的评判标准,而应作为风险校正标准,帮助临床医生理解治疗后并发症发生的可能性。根据已有文献,发病3 h内抵院的患者若符合阿替普酶治疗要求,就应进行治疗,而不存在NIHSS评分上限。NIHSS评分>25分的卒中患者在3~4.5 h治疗窗内的治疗见下。

3.2 轻度卒中与阿替普酶治疗 随着严重卒中患者的增多,原始的两项NINDS试验取消了对入组患者NIHSS评分的最低限制,同时要求研究者入组那些卒中“导致了可测神经功能缺陷的患者,这些缺陷包括语言、运动、认知功能损害和(或)凝视、视觉缺损或忽视”(NINDS阿替普酶试验方案中记录的J. Spilker个人意见)。然而,如何判断哪些症状轻微的患者会出现长期致残,并不像严重卒中患者那样直观。对多项研究中卒中患者残障发生率进行的回顾显示,许多患者会在3个月时遗留显著致残(定义不一)。这些残障中有些如预期的那样与运动缺陷有关;然而,目前的NIHSS评分无法体现认知功能障碍、疲劳、抑郁等缺陷。有许多卒中综合征(如严重的单肢轻瘫、失语等)由大部分卒中医师公认可引起残障,有相当一部分患者尽管其严重程度相对轻微,但其预后不良的风险仍很高。引起这些轻度卒中患者预后不良的原因是多样的,包括随访时卒中复发、原始事件引起的神经功能恶化或NIHSS评分未能充分评价的功能缺陷导致的残障。首发卒中更为严重和脑成像显示有动脉闭塞的患者神经功能恶化的风险更高。

尽管NIHSS评分较低,但具有潜在致残风险的轻度卒中患者,可能从阿替普酶治疗中获

益。NINDS的研究人员对1项事后分析中5种不同的小卒中定义进行了探索,发现无论何种定义的小卒中均可从阿替普酶治疗中获益。然而,并无数据证实阿替普酶治疗对就诊时无潜在致残风险的轻度卒中患者的作用。因为NINDS的两项试验因症状轻微而排除了3000例这样的缺血性卒中患者,所以很难对这两项试验中的症状轻微患者进行分析。单中心研究和澳大利亚的一项大型注册研究均表明溶栓治疗可为轻度卒中患者带来收益。

轻度卒中患者的出血转化风险低于严重卒中患者,且差异有显著性。文献报道为0~2%。然而,这些评估来自于一些小型研究,并具有较宽泛的可信区间(confidence interval, CI)值。鉴于那些人组了轻度卒中患者的溶栓临床试验,其纳入的轻度患者数量过少,故轻度卒中患者静脉应用阿替普酶的风险获益比仍不明确,还需进一步研究。临床实践中,卒中治疗医师对轻度非致残型卒中患者的阿替普酶使用存在很大差异,进一步反映了这种不确定性。

3.3 卒中严重程度: 推荐建议

(1) 对于卒中症状严重者,应在缺血性卒中症状出现后3 h内进行静脉阿替普酶治疗。尽管这会增加出血转化风险,但仍有临床证据证实严重卒中患者可从中获益(I级推荐; A级证据)。

(2) 对于症状轻微但可致残的卒中患者,应在缺血性卒中症状出现后3 h内进行静脉阿替普酶治疗。治疗医师不应从观念上将此类患者排除于静脉阿替普酶治疗,因为有临床证据证实其可从中获益(I级推荐; A级证据)。

(3) 在症状出现后3 h内,可以考虑对症状轻微且无致残风险的缺血性卒中患者给予溶栓治疗。应该对溶栓治疗带来的风险与可能的获益加以权衡;然而,仍需要更多的研究进一步明确相关的风险收益比(IIb级推荐; C级证据)。

(来源: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2015/12/22/STR.0000000000000086>)

(未完待续)

(收稿日期: 2016-01-15)