

# APŽVALGINIS STRAIPSNIS

## Trombolizė gaivinimo metu

Rasa Stackevičiūtė, Albinas Naudžiūnas<sup>1</sup>, Tadas Furmonavičius<sup>1</sup>

NWK Sanderbusch ligoninė, Vokietija

<sup>1</sup>Kauno medicinos universiteto Vidaus ligų klinika, Lietuva

**Raktažodžiai:** trombolizė, gaivinimas, plaučių arterijos tromboembolija, miokardo infarktas.

**Santrauka.** Kraujotakos išnykimo priežastis 50–70 proc. atvejų yra ūminis miokardo infarktas arba žaibiška plaučių arterijos tromboembolija. Gaivinant tokius ligonius, trombolizė galėtų būti efektyvus priežastį veikiantis gydymo metodas.

Trombolizė, gaivinant ligonius, anksčiau buvo vertinama prieštaringai, netgi draudžiama dėl gyvybei pavojingos komplikacijos – kraujavimo. Gana ilgai medicinos literatūroje buvo aprašomi tik pavieniai klinikiniai atvejai. Dabar trombolizės panaudojimo efektyvumas ir saugumas įvertintas klinikinių studijų. Nustatyta, kad kraujavimo rizika yra daug mažesnė, o klinikinė nauda daug didesnė negu buvo manyta.

Irodyta, kad gaivinimo metu sutrinka krešėjimo sistemos pusiausvyra, smulkiosiose kraujagyslėse susidaro trombai. Dėl to ypač pablogėja smegenų reperfuzija. Atlikus eksperimentinius tyrimus, nustatyta, kad trombolitikai ne tik ištirpdo trombą vainikinėje arterijoje arba embolą plaučių arterijoje, bet po trombolizės ir sėkmingo gaivinimo pagerėja ir smegenų mikrocirkuliacija, dėl to atgaivinto ligonio centrinės nervų sistemos būklė būna geresnė.

Trombolizė gali tapti gaivinimo algoritmo dalimi, jeigu šiuo metu vykstanti tarptautinė daugiacentrinė „Trombolizė išnykus širdies veiklai“ studija (TROICA – Thrombolysis in Cardiac Arrest Study) patvirtins iki šiol atliktų tyrimų duomenis.

### Ivadas

Šimtui tūkstančių Vakarų šalių gyventojų tenka 40–90 gaivinimo atvejų per metus (1). Kraujotakos išnykimo priežastis 50–70 proc. atvejų yra ūminis miokardo infarktas (MI) arba žaibiška plaučių arterijos tromboembolija (PATE) (2–4). Gaivintų ligonių prognozė bloga: tik 3–5 proc. atgaivintų ne ligoninėse ir 5–10 proc. atgaivintų ligoninėse pacientų išgyvena ir nepatiria ryškesnės nervų sistemos pažeidos (5). Trombolizė – šių ūminių būklių priežastį veikiantis gydymas, todėl tikėtina, kad ji gali būti naudinga ir gaivinimo metu.

Anksčiau buvo labai bijoma pavojingiausios trombolizės komplikacijos – kraujavimo (6, 7). Tačiau, įvertinus jau atliktų klinikinių studijų bei pavienių klinikinių atvejų duomenis, galima teigti, kad trombolizė gaivinimo metu stabilizuoja pacientų hemodinamiką ir didina išgyvenusiųjų skaičių (8, 9).

Atlikus eksperimentinius tyrimus, nustatyta, kad trombolizės metu ne tik ištirpsta plaučių arterijos embolai arba vainikinės arterijos trombas, bet pagerėja

ir mikrocirkuliacija. Šis poveikis ypač svarbus smegenims (10–12). Daugelio ligonių, kuriuos gaivinant taikyta trombolizė, neurologinė būklė išliko gera nepaisant labai užsitęsios (net iki 90 min.) gaivinimo trukmės.

Šiame straipsnyje apžvelgiami klinikiniai atvejai ir klinikinių bei eksperimentinių tyrimų duomenys, kai trombolizė buvo taikoma gaivinimo metu, taip pat jos įtaka po gaivinimo patologiškai suaktyvėjusiam kraujo krešėjimui ir mikrocirkuliacijai.

### Trombolizės veikimo mechanizmai gaivinimo metu

Trombolitikai tirpdo embolus plaučių arterijoje bei vainikinėse arterijose esančius trombus ištikus ūminiam MI. Taip pašalinama priežastis, sukėjusi širdies ir kraujotakos nepakankamumą (8, 13–16).

Atliekant išorinį širdies masažą, plaučių arterijos embolas mechaniškai suskaidomas, todėl trombolitikas gali veikti didesniame plote (daug smulkių embolų – didesnis bendras paviršiaus plotas). Tai paaiškina

reanimacijos metu pavartotų trombolitikų greitą veikimo pradžią.

Be to, trombolizės metu ištirpsta mikrotrombai ir pagerėja mikrocirkuliacija vėl atsinaujinus kraujotakai. Žemiau aprašomi eksperimentiniai tyrimai, kur buvo nagrinėtas šis trombolizės poveikis.

### **Eksperimentiniai tyrimai**

**Patologiškai suaktyvėjęs kraujo krešėjimas, heparinas ir trombolizė gaivinimo metu.** Dar XX a. aštuntajame dešimtmetyje eksperimentiniais tyrimais nustatyta, kad po sėkmingo gaivinimo suaktyvėja kraujo krešėjimas ir prasideda diseminuota intravazalinė koaguliacija dėl nepakankamai aktyvios endogeninės fibrinolizės. Dėl pataloginio krešėjimo suaktyvėjimo bei krešėjimo sistemos disbalanso net ir pakankamos reanimacinės priemonės negali normalizuoti sutrikusios hemostazės pusiausvyros (17–19).

Hemostazės sistemos pokyčiai gaivinimo metu aprašyti dar 1955 metais. K. Crowell ir kt. atliko bandymus su šunimis, kuriems, prieš dirbtinai sukeliant asistoliją, sušvirkšdavo heparino. Po 10 minučių gaivinimo išgyveno 8 proc. kontrolinės grupės šunų. Išgyveno 16 proc. heparino grupės šunų, kuriems prieš asistoliją buvo sušvirkšta 2 mg/kg heparino, ir 67 proc., kuriems buvo sušvirkšta 5 mg/kg heparino (20). P. Safar nustatė, kad atgaivintų šunų nervų sistema būdavo žymiai mažiau pažeista, jei po 12 minučių trukusios asistolijos jie būdavo gydomi dekstrano-40 tirpalu ir heparinu palaikant hipertenziją (21). Mažos molekulinės masės dekstranas mažina trombocitų adheziją bei aktyvina endogeninę fibrinolizę.

Heparinas mažina krešėjimą, tačiau tampa neveiksmingas, jei kraujagyslėse jau susiformavo fibrinas ir mikrotrombai. Tokiu atveju veiksminga trombolizė. Trombolizės poveikis gaivinant buvo tiriamas XX a. šeštajame dešimtmetyje, atliekant bandymus su gyvūnais. K. Crowell ir kt., prieš dirbtinai šunims sukeldami asistoliją, skyrė trombolitikų. Kontrolinės grupės šunys buvo gaivinami po 15 minučių asistolijos. Atgaivinti pavyko tik vieną ir jam pasireiškė sunki neurologinė pažeida. Trombolizės grupės šunims, prieš dirbtinai sukeliant asistoliją, buvo suleista streptokinazės. Po 15 minučių asistolijos pavyko atgaivinti 12 iš 14 gyvūnų. Išgyvenusius šunų neurologinės pažeidos regresavo per du mėnesius (22).

S. R. Lin ir kt. XX a. aštuntajame dešimtmetyje nagrinėjo trombolizės poveikį smegenų kraujotakai ir elektroencefalogramos (EEG) pokyčius po 12 minučių trukusios asistolijos bei gaivinimo. Trombolizės grupėje gaivinimui buvo vartojama streptokinazė, infuziją tęsiant dar penkias valandas. Po gaivinimo trom-

bolizės grupės gyvūnų smegenų kraujotaka ir EEG elektrinis aktyvumas normalizavosi greičiau ir geriau negu kontrolinės grupės (23, 24).

Pirmųjų eksperimentinių studijų tyrėjai įrodė kraujo krešėjimo sistemos reikšmę mikrocirkuliacijos normalizavimuisi po gaivinimo.

**Smegenų mikrocirkuliacija po gaivinimo.** Viena iš smegenų veiklos sutrikimo priežasčių po gaivinimo yra 1968 m. A. Ames aprašytas smegenų kraujotakos nesinormalizavimo (angl. *no-reflow*) reiškinys (25–27). Būdinga tai, kad po gaivinimo normalizavus pakankamą spontaninę sisteminę kraujotaką, tam tikrose smegenų dalyse išlieka nepakankama mikrocirkuliacija (28). Ir kuo ilgiau buvo išnykusi kraujotaka, tuo šis nepakankamumas didesnis. Atliekant tyrimus su katėmis, pastebėta, kad po penkių minučių asistolijos ir po to įvykusios 30 minučių trukmės reperfuzijos 7 proc. smegenų kraujotakos baseino liko nepakankama mikrocirkuliacija. Nutrūkus kraujotakai 15 ir 30 minučių, nepakankama mikrocirkuliacija išlieka atitinkamai, 30 ir 65 proc. kraujotakos baseino. Neurologinėi būklei po gaivinimo įtaką daro ne tik hipoksiniai smegenų pažeidimai, atsiradę dėl išnykusios kraujotakos, bet ir ankstyvos smegenų reperfuzijos kokybė. Todėl smegenų kraujotakos nesinormalizavimo reiškinys yra svarbi neurologinės pažeidos priežastis (29). Viena iš jo priežasčių yra endotelio ląstelių pažeida, jų paburkimas, padidėjusi kraujo klampa ir sustiprėjusi leukocitų bei endotelio ląstelių sąveika (30). Tačiau esminė priežastis yra suaktyvėjęs kraujo krešėjimas ir trombocitų agregacija, dėl to smegenų kapiliaruose susidaro fibrinas ir mikrotrombai (28, 31, 32). Jie sukelia mikrocirkuliacijos sutrikimą net ir pavykus atkurti pakankamą spontaninę kraujotaką (17, 33).

Siekiant įvertinti trombolizės įtaką smegenų kraujotakos normalizavimuisi, atlikti bandymai su gyvūnais. Katės buvo gaivintos po 15 minučių asistolijos. Gaivinimo metu trombolizės grupės gyvūnams buvo skirta 1 mg/kg rt-PA infuziją tęsiant dar 30 minučių bei 100 vv/kg heparino. Šioje grupėje smegenų kraujotakos nesinormalizavimas buvo daug retesnis (atitinkamai, 8 proc. trombolizės grupėje ir 29 proc. – kontrolinėje). Ypač didelį poveikį trombolizė darė smegenų kamieno ir jo branduolių mikrocirkuliacijai. Kraujavimo komplikacijų nebuvo. Taip pat rt-PA gydytų gyvūnų miokardo kontraktiškumas buvo geresnis, o laktatų kiekis kraujo serume mažesnis (12).

Apibendrinus eksperimentinių tyrimų su gyvūnais duomenis, galima teigti, kad trombolizė gaivinimo metu ne tik pašalina kraujotakos išnykimo priežastį, bet ir pagerina mikrocirkuliaciją. Trombolitikai ištirpdo susidariusius mikrotrombus ir fibrino san-kaupus,

mažėja kraujo klampa, pagerėja kraujo reologinės savybės. Tai ypač svarbu smegenų mikrocirkuliacijai. Eksperimentinių tyrimų metu nustatyta, kad rt-PA dar ir specifiškai didina smegenų ląstelių atsparumą išemijai (34).

### **Klinikiniai atvejai ir studijos**

#### ***Kraujo krešėjimo pokyčiai išnykus kraujotakai***

Remiantis eksperimentinių tyrimų duomenimis, galima teigti, kad hemostazės sutrikimas turi reikšmės visavertės mikrocirkuliacijos normalizavimuisi po gaivinimo. Išnykus kraujotakai, sutrinka pusiausvyrą tarp kraujo krešėjimo ir endogeninės fibrinolizės, mikrocirkuliacijoje kaupiasi fibrinas, susidaro mikrotrombai, kurie išlieka net ir sėkmingai atkūrus pakankamą spontaniinę kraujotaką.

Siekiant išsiaiškinti, ar šie pokyčiai būdingi ir žmonėms, buvo tiriamas ligonių kraujo krešėjimas iš karto pradėjus gaivinimą bei dar 72 val. nuo kraujotakos normalizavimosi. Kontrolinę grupę sudarė aštuoni panašaus amžiaus vidaus ligomis sirgę ligoniai, kurie nebuvo gaivinti. Generalizuotai intravazalinei koaguliacijai nustatyti buvo tiriama trombino-antitrombino komplekso koncentracija ir tirpūs fibrino monomerai, o endogeninei fibrinolizei nustatyti – D-dimerai. Visiems gaivintiems ligoniams prasidėjo intravazalinė koaguliacija. Lyginant su kontroline grupe, jų trombino-antitrombino komplekso ir tirpių fibrino monomerų koncentracija buvo žymiai padidėjusi ir gaivinimo metu dar didėjo. Tik praėjus kelioms valandoms po sėkmingo kraujotakos atkūrimo, trombino-antitrombino komplekso ir fibrino monomerų koncentracija normalizavosi. Nenustatyta endogeninės fibrinolizės suaktyvėjimo. Padidėjusi D-dimerų koncentracija kraujyje nustatyta reanimacijos metu arba vėliau, jau atkūrus kraujotaką, bet, palyginus su kontroline grupe, skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Tą įvertinus, padaryta išvada, kad ir žmonėms po gaivinimo suaktyvėja kraujo krešėjimas, bet endogeninė fibrinolizė būna nepakankamai aktyvi (35).

Panašius klinikinius duomenis aprašė ir japonų darbo grupė (S. Gando ir kt.) Jie reanimuotiems ligoniams nustatė padėjusią audinių faktoriaus (angl. *tissue factor*) ir sumažėjusią specifinio audinių faktoriaus inhibitoriaus koncentraciją kraujyje (36, 37). Audinių faktorių aktyvina kraujo krešėjimo sistemą išoriniu keliu.

Kitų klinikinių tyrimų tyrėjai įrodė, kad gaivinimo metu atkūrus kraujotaką, labai padidėja ir trombocitų aktyvumas (38, 39).

Nesėkmingai gaivintų ligonių inkstų ir plaučių kapiliaruose rasta mikrotrombų ir fibrino sankau-  
pų. Rei-

kia pabrėžti, kad šių pokyčių nustatyta tik gaivintiems ligoniams. Išnykus kraujotakai ir ligonio negaivinant (nesant reperfuzijos), mikrotrombai ir fibrino sankau-  
pos mikrocirkuliacijoje nesusidaro (40). Tai rodo, kad krešėjimo sistema aktyvuojama reperfuzijos fazėje po gaivinimo. Šių tyrimų duomenys patvirtino sutrikusios poreanimacinės hemostazės teoriją.

#### ***Trombolizė gaivinant ligonius, įvykus staigiai mirčiai žaibiškos PATE ar ūminio MI metu***

Žaibiška PATE kaip ir anksčiau yra pagrindinė ligoninėse gydomų ligonių mirties priežastis. Iki 20 proc. ligonių pooperaciniu laikotarpiu miršta nuo PATE. Ankstyvasis mirštamumas yra didelis: per 1–2 valandas nuo simptomų pradžios apie 90 proc. ligonių tenka gaivinti arba jie miršta (41). Gaivinimas dažnai būna neveiksmingas, nes nepašalinama kraujotakos išnykimo priežastis. Norint padidinti išgyvenamumą, įvykus žaibiškai PATE, reikia kuo skubiau pašalinti plaučių kraujotakos obstrukciją. Trombolizė – svarbus gydymo metodas, nes kitais būdais pašalinti embolą (chirurgiškai arba kateterizuojant) daugeliui ligoninių neįmanoma. Medicinos literatūroje (daugiausia vokiečių kalba) aprašomi pavieniai klinikiniai atvejai ir nedidelės klinikinės studijos, tyrusios trombolizės taikymą gaivinant ligonius įvykus žaibiškai PATE.

Pirmas kazuistinis trombolizės atvejis gaivinant ligonį aprašytas dar 1970 metais vokiečių anesteziologo. Jis taikė trombolizę, išnaudodamas paskutinę galimybę, kai įprastais metodais nepavyko atgaivinti ligonio. Vėliau buvo aprašyta daugiau sėkmingos trombolizės atvejų gaivinant ligonius, mirusius pooperaciniu laikotarpiu nuo įvykusios žaibiškos PATE. Pastebėta, kad išgyvenusių ligonių neurologinė būklė nepablogėjo arba pablogėjo labai nežymiai.

Pirmuoju klinikiniu tyrimu, kuris atliktas devintojo dešimtmečio viduryje, siekta nustatyti trombolizės efektyvumą gaivinimo metu, esant angiografiškai patvirtintai žaibiškai PATE. Suleidus 1 mln. vv streptokinazės ir tęsiant gaivinimą 60–100 minučių, kraujotaką pavyko stabilizuoti 11 iš 20 ligonių. Kraujavimo komplikacijų nebuvo (42).

K. H. Scholz ir kt. atliko retrospektyviąją 17 ligonių, gaivintų po angiografiškai patvirtintos PATE, duomenų analizę. Devyniems iš jų reanimuojant buvo taikyta trombolizė, kraujotaką stabilizuoti pavyko septyniems, keturi išgyveno. Gaivinimas truko apie 90 minučių. Kraujavimas prasidėjo 4 iš 17 ligonių, bet tik dviem galėjo būti laikomas reanimacijos sukelta komplikacija. Autorių nuomone, trombolizė, atlikta gaivinant ar tuoj po gaivinimo, buvo efektyvi (43).

M. Westhoff-Bleck ir kt. ištyrė penkis ligonius, sirgusius PATE. Gaivinimo metu jiems buvo skirtas

rt-PA. Visiems ligoniams pavyko atkurti kraujotaką. Vėliau vienas iš jų mirė nuo intracerebrinio kraujavimo, trims ligoniams įvyko pakartotinė embolija, iš jų vienas mirė, du buvo sėkmingai operuoti (atlikta trombektomija) (44).

R. Zahorec (Slovakija) aprašė tris onkologinėmis ligomis sergančių ligonių gaivinimo atvejus: sėkmingą trombolizę streptokinaze ūminio MI atveju; trombolizę, po kurios pavyko atkurti spontanine kraujotaką masyvos PATE metu, tačiau liginės išgelbėti nepavyko; sėkmingą heparino taikymą gaivinant ištiktą PATE ligonę, kuriai prasidėjo kraujavimas iš genitalijų (45).

Kanados medicinos spaudoje aprašytas atvejis, kai 28 metų pacientė visiškai pasveiko po 38 minutes trukusio gaivinimo, kurio metu, praėjus 22 minutėms nuo gaivinimo pradžios, buvo skirtas t-PA, įtarus, o vėliau patvirtinus PATE. Ši liginė išrašyta iš liginės po 19 dienų nesant žymesnių širdies ir kraujagyslių bei nervų sistemos pažaidos požymių. Nustatyta ir PATE priežastis – protrombino geno mutacija (46).

1991 m. J. Gramman ir kt. paskelbė retrospektyviosios studijos, kur tyrė trombolizės poveikį 28 gaivintiems ligoniams, rezultatus. Šiems ligoniams buvo įtartas ūminis miokardo infarktas ir kaip paskutinė priemonė buvo skirta sisteminė trombolizė streptokinaze po nesėkmingo gaivinimo, trukusio iki 85 minučių. Tęsiant gaavinimą dar 15–60 minučių, devyniems ligoniams pavyko atkurti kraujotaką, trys ligoniniai buvo išrašyti iš liginės (47).

P. A. Tiffany ir kt. tyrė trombolizės poveikį ligoniams, sergantiems ūminiu MI, po 8–21 minučių nesėkmingo gaivinimo. Paskyrus 15 mg rt-PA, visiems trims ligoniams pavyko stabilizuoti hemodinamiką. Nė vienam gydymas nesikomplikavo kraujavimu (48).

Iki šiol trombolizės panaudojimo patirtis gaivinimo staigios mirties ūminio MI metu yra labai ribota. Tačiau šis gydymo metodas gali padėti stabilizuoti ligonių būklę taip pat, kaip ir mirčių žaibiškos PATE atvejais.

Pažymėtina, kad sėkmingi atvejai aprašomi dažniau negu nesėkmės ir jų apibendrinimai galėtų būti klaidingi, bet visais šiais atvejais trombolizė buvo taikoma ne gaivinimo pradžioje, o tik kaip *ultima ratio*, t. y. kai kitos priemonės buvo neveiksmingos.

#### ***Ikihospitalinė trombolizė gaivinimo metu***

Daugiausia gaivinimas atliekamas ikihospitaliniu laikotarpiu. Heidelberge atliktoje prospektyviojoje studijoje buvo tirtas ikihospitalinės trombolizės saugumas ir efektyvumas gaivinant mirusius nuo ūminio miokardo infarkto arba žaibiškos PATE ligonius. Atlikta intervencinė studija, nes randomizuotos studijos

nepatvirtino Etikos komisija. Kontrolinę grupę sudarė ligoniai, kurie vienerių metų laikotarpiu buvo gaivinti dėl išnykusios kraujotakos, bet trombolizė jiems netaikyta. Kitais metais pagal tuos pačius atrankos kriterijus atrinktus ligonius gaivinant buvo taikoma trombolizė ir heparinas. Pagrindinis atrankos kriterijus buvo nesėkmingas gaivinimas, trukęs 15 minučių. Tiriamieji gaivinti pagal Amerikos širdies asociacijos (*American Heart Association*) ir Europos gaivinimo tarybos (*European Resuscitation Council*) nustatytus reikalavimus. Kiti kriterijai: įtariamas ūminis MI arba žaibiška PATE, ligonis nepatyręs traumos, nėra kraujavimo požymių, nėra vyzdžių pločio skirtumo. Trombolizės grupės ligoniams greitosios medicinos pagalbos gydytojas skyrė 5000 vv heparino ir 50 mg rt-PA per dvi minutes. Jei per kitas 30 minučių nepavykdavo normalizuoti spontanine kraujotakos, buvo kartojama ta pati heparino ir rt-PA dozė.

Šios studijos metu ištirta 90 ligonių, 40 iš jų gydyti trombolize. Studijos duomenimis, nepaisant nesėkmingos 15 minučių reanimacijos, trombolizės grupėje pavyko stabilizuoti 68 proc. ligonių gyvybines funkcijas, 58 proc. ligonių buvo paguldyti į kardiologijos intensyvosios terapijos skyrių. Kontrolinėje grupėje atitinkamai – 44 proc. ( $p < 0,05$ ) ir 30 proc. ( $p < 0,05$ ) ligonių. 35 proc. trombolizės grupės ligonių išgyveno 24 val. (kontrolinės grupės – 22 proc.) ir 15 proc. buvo išrašyti iš liginės (kontrolinės grupės – 8 proc.) (8).

Šiuos duomenis vėliau patvirtino ir retrospektyvioji duomenų analizė. Insbuke per šešerius metus ištirti 108 ligoniai, kuriems ikihospitaliniu laikotarpiu buvo atlikta trombolizė rt-PA, įtarus ūminį MI arba žaibišką PATE. Indikacijas trombolizei nustatydavo greitosios medicinos pagalbos gydytojai. Kontrolinėje grupėje buvo 216 netrombolizuotų ligonių, kurių epidemiologiniai duomenys iš esmės nuo trombolizės tiriamųjų grupės nesiskyrė. Retrospektyviosios studijos duomenys taip pat buvo palankūs trombolize gydytiems ligoniams: kraujotaka atkurta 70 proc., kontrolinėje grupėje – 51 proc. ( $p < 0,05$ ), 24 val. išgyveno atitinkamai, 48 ir 33 proc. ( $p < 0,05$ ), išrašyti iš liginės atitinkamai, 25 proc. gydymo ir 15 proc. kontrolinės grupės pacientų ( $p < 0,05$ ). Šios studijos metu pastebėta, kad defibriliacija, taikyta kilus skilvelių virpėjimui, buvo sėkmingesnė ligoniams, kuriems taikyta trombolizė (9, 49).

M. Ruiz-Bailen ir kt. atliko prospektyviąją analizę, kur tirti 303 ligoniai, sirgę MI, gaivinti ikihospitaliniu laikotarpiu. Iš šių 303 pacientų 67 taikyta trombolizė, tačiau jau po gaivinimo juos atvežus į liginę. Kitiems 236 trombolizė netaikyta. 18 proc. ligonių, kuriems taikyta trombolizė, mirė intensyvosios tera-

pijos skyriuje. Iš tų, kuriems trombolizė netaikyta, mirė 46 proc., ( $p < 0,01$ ). 14 proc. trombolizuotų ir 39 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų ištiko kardiogeninis šokas ( $p < 0,01$ ). Pažymėtina, kad 9 proc. trombolizuotų ir net 40 proc. netrombolizuotų pacientų radosi hipoksinių smegenų pažeidimų (50).

Kanadoje atliktos atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamos studijos duomenimis, rt-PA buvo neefektyvus gaivinant ligonius, kuriems dėl nenustatytos priežasties išsivystė elektromechaninė disociacija. Trombolizė atlikta 177 iš 233 ligonių, kuriems ikihospitaliniu laikotarpiu arba priėmimo skyriuje buvo nustatyta išnykusi širdies veikla, o elektromechaninė disociacija truko ilgiau kaip minutę ir kraujotaka nebuvo atkurta po intubacijos, 500 ml izotoninio tirpalo infuzijos ir 1 mg epinefrino į veną. Tik vienas ligonis iš trombolizės grupės išgyveno, placebo grupėje – nė vienas (skirtumas statistiškai nereikšmingas). Spontanine kraujotaką buvo pavykę normalizuoti 21,4 proc. gydymo grupės ir 23,3 proc. kontrolinės grupės pacientų (51).

Vienos darbo grupė, retrospektyviai tyrusi trombolizės įtaką gaivinant ligonius, sirgusius MI, padarė išvadą, kad netgi ir atlikta po gaivinimo, trombolizė pagerina atgaivintų ligonių neurologinę būklę (52). Remiantis šiais duomenimis, galima teigti, kad trombolizė, atlikta po gaivinimo ikihospitaliniu laikotarpiu, padeda išsaugoti CNS. Gali būti, kad, atlikus trombolizę anksčiau, t. y. vos greitosios medicinos pagalbos gydytojui pradėjus gaivinimą, būtų galima tikėtis dar geresnių rezultatų: greitesnio spontaninės kraujotakos normalizavimosi, didesnės defibriliacijos efektyvumo ir geresnės ligonių neurologinės būklės po gaivinimo.

#### **Kraujavimas po trombolizės**

Sunkiausia trombolizės komplikacija – gyvybei pavojingas kraujavimas buvo vertinamas prieštaringai. Bijota kraujavimo iš gaivinimo metu pažeistų organų, kurį trombolizė dar labiau sustiprintų (dėl kepenų plyšimo, hemotorakso, perikardo tamponados ir kt.) bei trombolitiko šalutinio poveikio – intracerebrinio kraujavimo. Amerikos kardiologų draugija ir Amerikos širdies asociacija (*American Heart Association*) nustatė santykinę kontraindikaciją trombolizei: užsitęsęs ilgiau kaip 10 minučių ir (arba) traumuojantis gaivinimas. Apie trombolizę gaivinimo metu iš viso nebuvo diskutuojama (50). Šių rekomendacijų autoriai rėmėsi trombolizės studijų metaanalize, o ne prospektyviųjų studijų duomenimis.

Kraujavimą po trombolizės galima suskirstyti į:

- sukeltą traumų, patirtų gaivinant;
- dėl trombolitiko šalutinio poveikio (intracerebrinį kraujavimą);
- pooperacinį kraujavimą.

Dažniausiai dėl žaibiškos PATE reanimuoti tenka ligonius po operacijos (16, 53). Tokiais atvejais sunku tiksliai nustatyti kraujavimo priežastį.

K. H. Scholz ir kt. atliko retrospektyviąją studiją, kur tyrė kraujavimo dažnį po trombolizės, atliktos gaivinimo metu ligoniams, sirgusiems ūminiu MI. 1978–1987 metais ištirti 2147 ligoniai. Šešiams pacientams gaivinimo metu buvo atlikta trombolizė, du išgyveno. Kraujavimo nebuvo (7). Taip pat ir Heidelbergo bei Insbruko trombolizės studijos negalėjo pateikti pagrįstų duomenų apie didesnę kraujavimo riziką po trombolizės gaivinimo metu. Heidelbergo studijoje iš 40 trombolizuotų ligonių tik du teko gydyti perpilant kraują. Abiem kraujavo antrąją bei 12-ąją parą po trombolizės iš skrandžio opos, kuri anksčiau nebuvo diagnozuota. Šioje studijoje, nepaisant ilgos gaivinimo trukmės, trombolizuotiems ligoniams traumų sukulto kraujavimo neužfiksuota (8).

Retrospektyviojoje Insbruko studijoje 91 ligoniui (iš jų 45 iš 108 trombolizuotų pacientų) atliktas skrodimas siekiant nustatyti, ar buvo vidinis kraujavimas. Trombolizės grupėje nei intracerebrinio ar subarachnoidinio kraujavimo dažnis, nei gaivinimo metu patirtų traumų sukulto kraujavimo (hemotoraksas, perikardo tamponada) dažnis nebuvo didesnis negu kontrolinėje grupėje (9).

Gali tekti gaivinti ligonius, kuriems plyšusi aortos aneurizma ar prasidėjęs subarachnoidinis kraujavimas. Laiku nenustačius teisingos diagnozės, trombolizė šių ligonių būklės tikrai nepagerins, tačiau jei tokius ligonius tenka reanimuoti, jų išgyvenimo tikimybė dažniausiai labai maža (54, 55).

#### **TROICA studija**

2004 m. sausio 24 dieną pradėta „Trombolizė išnykus širdies veiklai“ studija, kurios tyrėjai turėtų atsakyti į pagrindinius klausimus apie trombolizės efektyvumą ir saugumą gaivinimo metu. Studijoje, kuri vyksta 40 centrų 12-koje Europos šalių, numatoma ištirti tūkstantį staigios mirties namie ar viešojoje vietoje ištiktų ligonių, kuriems, greitosios medicinos pagalbos personalui nepavykus jų atgaivinti įprastinėmis priemonėmis, bus papildomai skiriama audinių plazminogeno aktyvatoriaus intraveninė injekcija (*bolus* per 5–10 sek.) arba placebo. Tyrimą remia „Boehringer Ingelheim“ farmacijos kompanija, tiekianti studijai trombolitiką tenekteplazę, (*Metalyse®*). Numatoma įvertinti ir palyginti išgyvenamumą iki pasiekiamą ligoninę ir 30 dienų laikotarpiu. Kaip viena iš antraeilių baigčių bus analizuojama trombolizės įtaka neurologinėi išgyvenusiųjų būklei vertinant jų pajėgumą atlikti kasdienę veiklą. Tyrimą tikimasi baigti 2004 m.

## Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation

Rasa Stackevičiūtė, Albinas Naudžiūnas<sup>1</sup>, Tadas Furmonavičius<sup>1</sup>

NWK Hospital Sanderbusch, Germany

<sup>1</sup>Clinic of Internal Medicine, Kaunas University of Medicine, Lithuania

**Key words:** thrombolysis, cardiopulmonary resuscitation, pulmonary embolism, myocardial infarction.

**Summary.** It has been estimated that 50–70% of cardiac arrests are caused by acute myocardial infarction or fulminant pulmonary embolism. Thrombolysis could be the treatment of choice during cardiopulmonary resuscitation given its ability to treat the underlying cause of the condition. Traditionally thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation has been contraindicated because of risk of life-threatening bleeding complications. Early clinical experience and results of several trials suggest that the risk of bleeding is lower and the overall clinical benefit is greater than previously thought. Imbalance between coagulation and fibrinolysis develops during cardiopulmonary resuscitation, followed by disseminated clotting in small vessels. This condition causes inadequate reperfusion of the brain. Experimental studies demonstrate that besides dissolving coronary thrombus or pulmonary emboli, thrombolytic therapy improves microcirculatory flow resulting in better reperfusion of the brain which translates into better neurological outcome after resuscitation.

Should the currently ongoing “Thrombolysis In Cardiac Arrest – TROICA Study” confirm the results of the earlier trials, thrombolytic therapy may soon become part of the resuscitation guidelines.

---

Correspondence to Tadas Furmonavičius, Clinic of Internal Medicine, Kaunas University of Medicine, 2nd Clinical Hospital, Josvainių 2, 47144 Kaunas, Lithuania. E-mail: tadas.furmonavicius@takas.lt; vidausligos@med.kmu.lt

### Literatūra

1. Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, Bode C, Weber T, et al. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart* 1999;82: 674-9.
2. Silfvast T. Cause of death in unsuccessful prehospital resuscitation. *J Intern Med* 1991;229:331-5.
3. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.
5. Kern KB. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation (editorial). *Lancet* 2001;357:1549-50.
6. Newman DH, Greenwald I, Callaway CW. Cardiac arrest and the role of thrombolytic agents. *Ann Emerg Med* 2000;35:472-80.
7. Scholz KH, Tebe U, Herrmann C, Wojcik J, Lingen R, Chemnitz JM, et al. Frequency of complications of cardiopulmonary resuscitation after thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:724-8.
8. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glätzer R, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357:1583-5.
9. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, Kroesen G, Baubin M. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;50:71-6.
10. Padosch SA, Motsch J, Böttiger BW. Thrombolyse während der kardiopulmonalen Reanimation. *Anaesthesist* 2002;51: 516-32.
11. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1991;324:1225-31.
12. Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 1996; 22:1214-23.
13. Bode C, Nordt TK, Runge MS. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction – selected recent developments. *Ann Hematol* 1994;69S:35-40.
14. Böttiger BW, Martin E. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:176-83.
15. Böttiger BW, Bach A, Böhrer H, Martin E. Die Akute Thromboembolie der Lunge: Klinik, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. *Anaesthesist* 1993;42:55-73.
16. Böttiger BW, Böhrer H, Bach A, Motsch J, Martin E. Bolus injection of thrombolytic agents during cardiopulmonary resuscitation for massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 1994;28:45-54.
17. Gaszynski W. Research work on blood clotting system during cardiorespiratory resuscitation. *Anaesth Resusc Intensive Ther* 1974;2:303-16.
18. Gaszynski W. The use of protease inhibitor (trasyolol) and heparin in cardiorespiratory resuscitation I. Studies of the blood clotting system. *Anaesth Resusc Intensive Ther* 1975; 3:125-34.
19. Latour JG, McKay DG, Parrish MH. Activation of Hageman factor by cardiac arrest. *Thromb diath Haemorrh* 1972;27:543-53.
20. Crowell K, Sharpe G, Lambright R, Read W. The mechanism

- of death after resuscitation following acute circulatory failure. *Surgery* 1955;38:696-702.
21. Safar P, Stezoski W, Nemoto EM. Amelioration of brain damage after 12 minutes cardiac arrest in dogs. *Arch Neurol* 1976;33:91-5.
  22. Crowell K, Smith E. Effect of fibrinolytic activation on survival and cerebral damage following periods of cardio-circulatory arrest. *Am J Physiol* 1956;283-5.
  23. Lin SR. The effect of dextran and streptokinase on cerebral function and blood flow after cardiac arrest. An experimental study on the dog. *Neuroradiology* 1978;16:340-2.
  24. Lin SR, O'Connor MJ, Fischer HW, King A. The effect of combined dextran and streptokinase on cerebral function and blood flow after cardiac arrest: an experimental study on the dog. *Invest Radiol* 1978;13:490-8.
  25. Ames A, Wright RI, Kowada M, Thurston JM, Majno G. Cerebral ischemia. II The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968;52:437-53.
  26. Fischer EG, Ames A, Hedley-Whyte ET, O'Gorman S. Reassessment of cerebral capillary changes in acute global ischemia and their relationship to the "no-reflow phenomenon". *Stroke* 1977;8:36-9.
  27. Safar P, Behringer W, Böttiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med* 2002;30S:140-4.
  28. Fischer M, Hossmann K. No reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 1995;21:132-41.
  29. Hossmann KA. Ischemia-mediated neuronal injury. *Resuscitation* 1993;26:225-35.
  30. Böttiger BW, Padosch SA, Martin E. Cerebral resuscitation – pathophysiology, experimental approaches and clinical perspectives. *Med Intens Rat* 2001;4:151-8.
  31. Ginsberg MD, Myers RE. The topography of impaired microvascular perfusion in the primate brain following total circulatory arrest. *Neurology* 1972;22:998-1011.
  32. Hekmatpanah J. Cerebral blood flow dynamics in hypotension and cardiac arrest. *Neurology* 1973;23:174-80.
  33. Pluta R, Lossinsky AS, Walski M, Wisniewski HM, Mossakowski MJ. Platelet occlusion phenomenon after short and long term survival following complete cerebral ischemia in rats produced by cardiac arrest. *J Hirnforsch* 1994;35:463-71.
  34. Kim YH, Park JH, Hong SH, Koh JY. Nonproteolytic neuroprotection by human recombinant tissue plasminogen activator. *Science* 1999;284:647-50.
  35. Böttiger BW, Motsch J, Böhrer H, Böcker T, Aulmann M, Nawroth PP, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 1995;92:2572-8.
  36. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thromb Haemost* 1997;77:278-82.
  37. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels during and after cardiopulmonary resuscitation. *Thromb Res* 1999;96:107-13.
  38. Böttiger BW, Böhrer H, Böcker T, Motsch J, Aulmann M, Martin E. Platelet factor 4 release in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation – can reperfusion be impaired by platelet activation? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:631-5.
  39. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Igarashi M, Nakanishi Y. Platelet activation with massive formation of thromboxane A<sub>2</sub> during and after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 1997;23:71-6.
  40. Hartveit F, Halleraker B. Intravascular changes in kidneys and lungs after external cardiac massage: a preliminary report. *J Pathol* 1970;102:54-8.
  41. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex and race. *Chest* 1999;116:909-13.
  42. Köhle W, Pindur G, Stauch M, Rasche H. Hochdosierte Streptokinasetherapie bei fulminanter Lungenarterienembolie. *Anaesthesist* 1984;33:469.
  43. Scholz KH, Hilmer T, Schuster S, Wojcik J, Kreuzer H, Tebbe U. Thrombolyse bei reanimierten Patient mit Lungenembolie. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115(24):930-5.
  44. Westhoff-Bleck M, Gulba D, Claus G, Rafflenbeul W, Lichtlein P. Lysetherapie bei protrahierter kardiopulmonaler Reanimation: Nutzen und Komplikationen. *Z Kardiologie* 1991;80:139.
  45. Zahorec R. Rescue systemic thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. *Bratisl Lek Listy* 2002;103: 266-9.
  46. Clark K, Riyad B, Abu-Laban RB, Zed PJ, Graham L. Neurologically normal survival after fibrinolysis during prolonged cardiac arrest: case report and discussion. *CJEM* 2003;5(1). Available from: URL: <http://www.caep.ca>
  47. Gramann J, Lange-Braun P, Bodemann T, Hochrein H. Der Einsatz von Thrombolytika in der Reanimation als Ultima ratio zur Überwindung des Herztodes. *Intensiv Notfallbehandl* 1991;16:134-7.
  48. Tiffany PA, Schulz M, Stuevan H. Bolus thrombolytic infusions during CPR for patients with refractory arrest rhythms: outcome of a case series. *Ann Emerg Med* 1998;31:124-6.
  49. Lederer W, Lichtenberger C, Kroesen G, Baubin M. Thrombolytic therapy in sustained ventricular fibrillation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1054.
  50. Ruiz-Bailen M, Ramos-Cuadra J, Aguayo De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med* 2001;29: 2211-9.
  51. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med* 2002;346:1522-8.
  52. Schreiber W, Gabriel D, Sterz F, Müllner M, Kürkciyan I, Holzer M, Laggner A. Thrombolytic therapy after cardiac arrest and its effect on neurological outcome. *Resuscitation* 2002;52:63-9.
  53. Böttiger BW. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. *Fibrinolysis* 1997;11:93-100.
  54. Kürkciyan I, Sterz F, Meron G, Domanovitz H, Tobler K, Laggner AN, et al. Spontaneous subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;51:27-32.
  55. Padosch SA, Böttiger BW. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation: A new therapeutic option in patients not only with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2002;28:665.

*Straipsnis gautas 2004 05 17, priimtas 2004 09 30*  
*Received 17 May 2004, accepted 30 September 2004*