

## Intraveninės trombolizės reikšmė gydant ūminį išeminį insultą

---

**A. Vilionskis\***

**D. Jatužis\*\***

**L. Pačkauskas\***

**A. Vilimas\***

**V. Budrys\*\***

**E. Barkauskas\*\*\***

\**Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė*

\*\**Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos; Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika*

\*\*\**Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė; Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika*

**Santrauka.** Išeminio insulto gydymas iki šiol lieka neišspręsta problema. Daugelio išeminiams insultams gydyti rekomenduojamų vaistų veiksmingumas nėra patvirtintas patikimais tyrimais. Įrodymais pagrįstos medicinos principus atitinkančiais metodais šiuo metu yra įrodytas tik gydymo intravenine trombolize bei ankstyvos reabilitacijos efektyvumas. Trombolizės tikslas gydant ūminį išeminį insultą – atverti užsikimšusią galvos smegenų kraujagyslę ir atstatyti kraujotaką jos maitinamame baseine. Siekiant rekanalizacijos į veną (intraveninė arba sisteminė trombolizė) arba lokaliai į užsikimšusią arteriją per kateterį (intraarterinė arba selektyvinė trombolizė) leidžiamas krešulius tirpdantis vaistas. Šiuo metu vieninteliais tinkamais intraveninei trombolizei vaistais yra pripažinti rekombinaciniai žmogaus audinių plazminogeno aktyvatoriai. Ankstesni tyrimai, kurių metu trombolizei naudota streptokinazė, buvo nutraukti pirma laiko dėl pernelyg dažnų komplikacijų ir padidėjusio mirtingumo, palyginti su placebo grupe. Siekiant sėkmingai ir saugiai taikyti trombolizę klinikinėje praktikoje, ypač svarbu, kad insulto ištikti ligoniai greitai atvyktų į trombolizei pasirošusią gydymo įstaigą, kad ligoniai būtų atidžiai atrenkami, koordinuota visų trombolizėje dalyvaujančių tarnybų veikla ir laikomasi standartizuotos metodikos. Šiame straipsnyje aptariami intraveninės trombolizės klinikiniai tyrimai, indikacijos, praktinio naudojimo aspektai bei perspektyvos Lietuvoje ir pasaulyje.

**Raktažodžiai:** trombolizė, intraveninė, rekombinacinis audinių plazminogeno aktyvatorius, išeminis insultas, gydymas.

Neurologijos seminarai 2005; 9(26): 229–237

Išeminio insulto gydymas iki šiol lieka opi ir iš esmės neišspręsta problema. Pagal mirštamumą insultas užima antrąją vietą pasaulyje ir trečiąją vietą JAV (po širdies ligų ir vėžio) [1, 2]. PSAO duomenimis, kasmet pasaulyje nuo insulto miršta apie 4,6 mln. žmonių [3], o JAV išeminiu insultu suserga 400 000 gyventojų [4]. Apskaičiuota, kad insulto sukelti nuostoliai JAV siekia 30 milijardų JAV dolerių per metus, o Švedijoje atitinkamai – 1,9 milijardo JAV dolerių [5]. Tik nedidelė dalis (apie 20%) po insulto išgyvenusių žmonių lieka savarankiški ir nepriklausomi kasdieninėje gyvenimo veikloje. Kiti ligoniai lieka invalidais, kuriems reikalinga aplinkinių žmonių pagalba. Tokiu būdu insultas turi ne tik medicininių, bet ir socialinių pasekmių, sukeliančių didelius ekonominius nuostolius. Išeminiams insultams gydyti rekomenduojama daug įvairių vaistų, ta-

čiau iki šiol atlikti klinikiniai tyrimai nepatvirtino jų veiksmingumo. Šiuo metu įrodytas tik gydymo intravenine trombolize bei ankstyvos reabilitacijos įvykus insultui efektyvumas.

Trombolizės tikslas – ištirpinti trombą arba embolą užsikimšusioje galvos smegenų arterijoje, atstatyti kraujotaką ir sumažinti galvos smegenų audinio pažeidimą išemijos zonoje. Tuo tikslu į veną (intraveninė arba sisteminė trombolizė) arba selektyviai į užsikimšusią arteriją (atlikus angiografiją bei nustatčius trombozės vietą; intraarterinė trombolizė) leidžiamas krešulius tirpdantis vaistas. Šiuo metu vieninteliu tinkamu intraveninei trombolizei vaistu yra pripažintas rekombinacinis žmogaus audinių plazminogeno aktyvatorius (angl. *recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA*). Jis plazminogeną verčia plazminu, kuris tirpdo fibrino trombus. Lietuvoje insultams gydyti trombolize naudojamas rt-PA – alteplazė (*actilyse*). Kadangi šiuo metu tik intraveninė trombolizė patvirtinta kaip standartinis išeminio insulto gydymo metodas (intraarterinę trombolizę rekomenduojama taikyti tik atliekant klininius tyrimus), šiame straipsnyje aptarsime būtent šios

---

**Adresas:**

Vilionskis A.

Šiltamųjų g. 29, LT-04130 Vilnius

Tel. 8 5 236 20 98, faks. 8 5 216 89 84

el. paštas: aleksandrasv@hotmail.com

trombolizės rūšies klinikinius tyrimus, indikacijas, aktualius praktinio naudojimo aspektus ir perspektyvas.

Pirmą kartą trombolizė kaip išeminio insulto gydymo metodas buvo pasiūlyta beveik prieš 50 metų [6]. Nuo to laiko buvo paskelbta nemažai atvejų, kai insultui gydyti buvo taikoma trombolizė, tačiau iki 1992 m. buvo atlikti tik 6 placebo kontroliuojami trombolizės tyrimai, kuriuose dalyvavo iš viso 700 ligonių, sergančių išeminiu insultu. Tačiau jų vertė nėra didelė, kadangi šios studijos nebuvo randomizuotos, o dviejose iš jų išeminio insulto diagnozė nebuvo patvirtinta kompiuterine tomografija (KT) [7]. Randomizuotas placebo kontroliuojamas studijas, kuriose intraveninei trombolizei naudota streptokinazė (MAST-E, ASK, MAST-I), teko sustabdyti pirma laiko dėl dažnų intrakranijinių kraujosrūvų ir didesnio pacientų mirtingumo po trombolizės [8, 9]. 1995 m. buvo paskelbti rezultatai ypač reikšmingo randomizuoto placebo kontroliuojamo dvigubai aklo multicentrinio tyrimo, kuriame pirmą kartą buvo įrodytas į veną lašinamų rt-PA efektyvumas, juos skiriant ligoniams per pirmąsias 3 valandas nuo išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo simptomų atsiradimo. Tai gi šiuo tyrimu, kuris žinomas kaip NINDS studija (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study*), pavyko akivaizdžia mokslo tiesa pagrįsti intraveninės trombolizės reikšmę gydant ūminį išeminį insultą. Trombolizei atlikti buvo naudojamas tada dar naujas vaistas – rekombinacinis audinių plazminogeno aktyvatorius (rt-PA). Studijoje dalyvavo 624 ligoniai, sergantys išeminiu insultu vidinės miego arterijos baseine. Į tyrimą įtraukti tik tie pacientai, kurių ligos pradžios laikas buvo žinomas, o atlikus galvos smegenų KT nerasta intrakranijinės kraujosruvos požymių. Neįtraukimo į NINDS tyrimą kriterijai pateikti 1 lentelėje. Jie dabar iš esmės laikomi kontraindikacijomis trombolizei, ją taikant klinikinėje praktikoje. Terapinis laikas (tai yra laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki trombolizės pradžios) neturėjo viršyti 180 min. Tiriamosios (rt-PA) grupės pacientams skirtas intraveninis rt-PA pagal standartinį protokolą (0,9 mg/kg kūno masės, maksimali dozė – 90 mg, 10% dozės suleidžiama boliusu, likusi dalis sulašinama į periferinę veną per 1 val.), o kontrolinės grupės ligoniai gavo placebo infuzijas. Visiems ligoniams per pirmąsias 24 val. nebuvo skiriama antiagregantų ir antikoagulantų. Ligonų neurologinėi būklei vertinti buvo naudojamos dvi skalės: modifikuota Rankino skalė (mRS), Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė (NIHSS) (2 ir 3 lentelės), Bartelio indeksas bei Glazgo išėičių skalė. Ligonų būklė vertinta praėjus 24 val. (I dalis) bei 3 mėn. (II dalis) po trombolizės. Atskira subanalizė buvo atlikta, suskirsčius ligonius į 2 grupes pagal trombolizės laiką – nuo simptomų atsiradimo iki trombolizės pradžios praėjus atitinkamai 0–90 ir 91–180 min. Tyrimo I dalyje būklės pagerėjimu buvo apibūdinamas NIHSS skalės balų skaičiaus sumažėjimas 4 balais. Praėjus 24 val. po trombolizės statistiškai patikimo skirtumo tarp ligonių, kuriems buvo atlikta trombolizė, ir placebo grupės nenustatyta. Tačiau praėjus 3 mėn. ligonių su geresne išėitimi rt-PA grupėje buvo gerokai daugiau: geresnės išėities santykis rt-PA grupėje –

1 lentelė. Pacientų neįtraukimo į NINDS tyrimą kriterijai

1. Buvęs kitas išeminis insultas arba sunki galvos smegenų trauma per pastaruosius 3 mėn.
2. Didelės apimties chirurginės intervencijos per pastarąsias 14 d.
3. Intrakranijinė kraujosruva anamnezėje.
4. Sistolinis AKS >185 mm Hg arba diastolinis AKS >110 mm Hg.
5. Greitai savaime gerėjanti arba minimali neurologinė simptomatika.
6. Simptomai, leidžiantys įtarti subarachnoidinę kraujosrūvą.
7. Kraujavimas iš virškinamojo trakto arba šlapimo takų per pastarąsias 21 d.
8. Arterijos punkcija neužspaudžiamoje vietoje per pastarąsias 7 d.
9. Traukuliai insulto pradžioje.
10. Netiesioginio veikimo antikoagulantų vartojimas iki insulto pradžios.
11. Heparino vartojimas per 2 d. iki insulto pradžios, jei protrombino laikas daugiau nei 15 s.
12. Trombocitų skaičius <100 000×10 <sup>9</sup> /l.
13. Gliukozės koncentracija kraujyje <2,7 mmol/l arba >22,2 mmol/l.

*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581–7.*

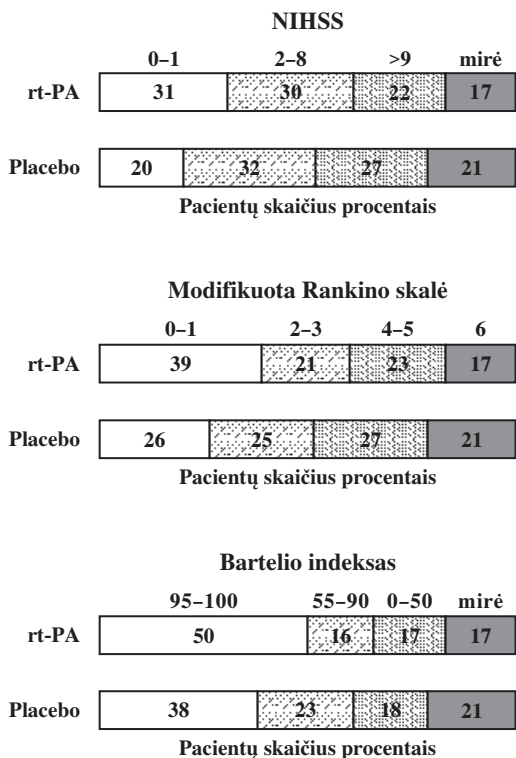
2 lentelė. Modifikuota Rankino skalė

0	Nėra simptomų.
1	Nėra reikšmingų invalidumo požymių, nepaisant simptomų; gali vykdyti visas ankstesnes gyvenimo ir darbo funkcijas.
2	Lengvas invalidumas; negali dirbti ankstesnio įprastinio darbo, bet gali apsitarnauti be pagalbos.
3	Vidutinis invalidumas; reikalinga dalinė pagalba, bet gali eiti be pagalbos.
4	Vidutiniškai sunkus invalidumas; negali eiti bei apsitarnauti be pagalbos.
5	Sunkus invalidumas; pribaustytas prie lovos, sutrikusi dubens organų funkcija, reikalinga nuolatinė priežiūra ir slauga.
6	Mirė.

1,2 (95% CI 1,2–2,6; p=0,008). Palyginti su placebo grupe, rt-PA grupėje 12% daugiau pacientų po 3 mėn. turėjo tik minimalią negalią arba jokios (Bartelio indeksas 95–100) (1 pav.). Placebo grupėje per 3 mėn. mirė 21 ligonis, o rt-PA grupėje – 17 ligonių, šis skirtumas nėra statistiškai reikšmingas. Pagrindinė komplikacija po intraveninės trombolizės buvo intrakranijinės kraujosruvos. Pagal klinikinį pasireiškimą jos suskirstytos į 2 grupes: simptomines ir asimptominės. Simptominė kraujosruva apibūdinama kaip bet kokia intrakranijinė kraujosruva, kurios nebuvo atliekant galvos smegenų KT prieš trombolizę bei kuri pablogina neurologinę būklę (2 pav.). Simptominės

3 lentelė. Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė (NIHSS)

1.a. Sąmonės lygis:	0 Budrus.
	1 Nebudrus, tačiau prižadinas minimaliais dirgikliais.
	2 Nebudrus, kontaktui išlaikyti reikalingi pakartotiniai dirgikliai.
	3 Koma.
1.b. Paklausti pacientą, koks dabar mėnuo ir jo amžius:	0 Teisingi abu atsakymai.
	1 Teisingas vienas atsakymas.
	2 Abu atsakymai neteisingi.
1.c. Paprašyti pacientą atsimerkti/užsimerkti ir sugniaužti/atgnaužti kumštį:	0 Abu paliepiamus vykdo teisingai.
	1 Tik vieną paliepiamą vykdo teisingai.
	2 Abu paliepiamus vykdo neteisingai.
2. Žvilgsnis (vertinami tik horizontalūs akių judesiai):	0 Normalus.
	1 Dalinė žvilgsnio parėzė.
	2 Visiškas žvilgsnio paralyžius (akių nuokrypis).
3. Akiplotis:	0 Normalus.
	1 Dalinė hemianopsija.
	2 Pilna hemianopsija.
	3 Abipusė hemianopsija (aklumas, įskaitant žievinį aklumą).
4. Veido paralyžius:	0 Normalūs simetriniai judesiai.
	1 Lengva parėzė (seklesnė nosies-lūpų raukšlė, šypsenos asimetrija).
	2 Dalinis paralyžius (pilnas arba beveik pilnas apatinės veido dalies paralyžius).
	3 Pilnas vienos arba abiejų pusių paralyžius.
5. Motorinė funkcija – ranka (dešinė ir kairė): Dešinė ranka ____ Kairė ranka ____	0 Normali (laiko stabiliai 90 ar 45 kampu 10 sek.).
	1 Nuleidžia.
	2 Nedidelis pasipriešinimas gravitacijai.
	3 Nėra pasipriešinimo gravitacijai.
	4 Nėra judesių.
	9 Netikrinama (sąnario ankilozė arba galūnė amputuota).
6. Motorinė funkcija – koja (dešinė ir kairė): Dešinė koja ____ Kairė koja ____	0 Normali (laiko stabiliai 30 kampu 5 sek.).
	1 Nuleidžia.
	2 Nedidelis pasipriešinimas gravitacijai.
	3 Nėra pasipriešinimo gravitacijai.
	4 Nėra judesių.
	9 Netikrinama (sąnario ankilozė arba galūnė amputuota).
7. Galūnių ataksija:	0 Nėra.
	1 Vienos galūnės ataksija.
	2 Abiejų galūnių ataksija.
8. Jutimas (tikrinami jutimai smeigtuku rankose, kojose, liemenyje ir veide; lyginamos pusės):	0 Normalus.
	1 Lengvas arba vidutinis jutimo sumažėjimas.
	2 Sunkus jutimo sumažėjimas arba anestezija.
9. Geriausia kalba (apibūdinti piešinį, įvardyti daiktus):	0 Afazijos nėra.
	1 Lengva arba vidutinė afazija.
	2 Sunki afazija.
	3 Nebylus.
10. Dizartrijs (perskaityti kelis žodžius):	0 Normali artikuliacija.
	1 Lengva arba vidutinė dizartrijs.
	2 Beveik nesuprantama kalba arba kalbėti negali.
	9 Intubuotas arba kitos fizinės kliūtys.
11. Nepastebėjimas („neglect“) (naudoti abipusę regimąją arba sensorinę stimuliaciją):	0 Normalios reakcijos.
	1 Vienos rūšies abipusės stimuliacijos įvertinimo sutrikimas.
	2 Sunkus (visos kūno pusės arba >1 rūšies) abipusės stimuliacijos įvertinimo sutrikimas.
<b>Suminis įvertinimas:</b>	



1 pav. Trombolizės atokūs rezultatai po trijų mėnesių, atliekant NINDS tyrimą

Pagal: *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-7.*

kraujosruvos dažniau stebėtos rt-PA grupėje (6,4%, lyginant su 0,6% kontrolinėje grupėje;  $p < 0,001$ ), tačiau dažniau pasitaikė tiems ligoniams, kurių pradinė neurologinė būklė buvo sunkesnė. Asimptominių kraujosruvų (3 pav.) dažnis abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė. Tokiu būdu NINDS studija parodė, kad intraveninė trombolizė yra

gana saugus išeminio insulto gydymo metodas, kuris, nekeisdamas mirštamumo, leidžia pagerinti gydymo atokius rezultatus ir sumažinti patyrusių insultą pacientų invalidizaciją [10]. Šis tyrimas tapo persilaužimu ir naujos eros pradžia gydant išeminius insultus. Po šioje studijoje gautų rezultatų paskelbimo JAV Maisto ir vaistų asociacija rekomendavo leisti atlikti intraveninę trombolizę pacientams, sergantiems ūminiu išeminiu insultu, jeigu jie atitinka NINDS kriterijus.

1995 m. taip pat paskelbti ECASS I tyrimo (*European Cooperative Acute Stroke Study*) rezultatai. Jame dalyvavusiems pacientams buvo skiriama arba placebo, arba rt-PA 1,1 mg/kg dozė, neviršijant maksimalios 90 mg dozės. Leistinas terapinis langas šioje studijoje buvo 6 val. Tyrimo rezultatai parodė, kad nebuvo esminio skirtumo tarp rt-PA ir placebo grupių. Atliekant ECASS I studiją daugiau dėmesio skirta intrakranijinėms kraujosruvoms. Jos buvo suskirstytos į kelias grupes: hemoraginis infarktas 1 (smulkios petechijos išemijos zonos ribose), hemoraginis infarktas 2 (susiliejančios petechijos išemijos zonos ribose, bet neturinčios masės efekto), parenchiminė kraujosruva 1 (užimanti iki 30% išemijos zonos su nedideliu masės efektu) ir parenchiminė kraujosruva 2 (viršijanti 30% išemijos zonos su žymiu masės efektu) [11]. Atsižvelgus į šioje studijoje gautus duomenis, buvo atliktas ECASS II tyrimas, kurio rezultatai pateikti 1998 m. [12]. Šiame tyrime rt-PA dozė buvo sumažinta iki naudojamos NINDS studijoje, o ištraukiant pacientą į tyrimą pirmą kartą atsižvelgta į išemijos zonos plotą – nebuvo ištraukiami pacientai, jei išemijos plotas viršijo 33% vidurinės smegenų arterijos (VSA) maitinimo zonos. Pradėti trombolizę buvo leidžiama per 6 val., tačiau vertinant rezultatus pagal trombolizės pradžios laiką ligoniai buvo suskirstyti į 2 pogrupius: per 0-3 val. ir per 3-6 val. nuo ligos pradžios. Kiti įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai atitiko NINDS studiją. Po 3 mėn. visiškai pasveiko arba minimalų neurologinį de-



2 pav. Simptominė intrakranijinė kraujosruva



3 pav. Asimptominė intrakranijinė kraujosruva

ficitą (mRS 0–1) turėjo 165 (40,3%) ligoniai iš rt-PA grupės ir 143 (36,6%) ligoniai iš placebo grupės ( $p=0,277$ ). Tačiau savarankiškų ligonių (mRS 0–2) rt-PA grupėje buvo 222 (54,3%), o placebo grupėje – 180 (46,0%). Šis skirtumas buvo statistiškai patikimas ( $p=0,024$ ). Atliekant papildomą analizę skirtinguose gydymo pogrupiuose (0–3 val. ir 3–6 val.), statistiškai patikimų skirtumų nenustatyta. Tai galima paaiškinti tuo, kad didžiajai daliai pacientų trombolizė pradėta praėjus daugiau kaip 3 val., o iki 3 valandų ji atlikta tik 81 ligoniui (77 ligoniams – placebo grupėje). Mirtingumas buvo panašus abiejose grupėse (mirė 43 ligoniai rt-PA grupėje ir 42 ligoniai placebo grupėje). Hemoraginių infarktų dažnis tarp grupių iš esmės nesiskyrė, tuo tarpu parenchiminės kraujosruvos buvo 4 kartus dažnesnės rt-PA grupėje (ypač 2 tipo parenchiminės kraujosruvos, kurios rt-PA grupėje pasitaikė 10 kartų dažniau). Ši studija dar kartą patvirtino, kad intraveninė trombolizė yra veiksmingas ir gana saugus gydymo metodas, taikytinas pacientams su išeminiu insultu iki 3 val. nuo jo pradžios, o gerai atrinktiems pacientams – galbūt ir vėliau.

Trombolizių, atliekamų įvairių šalių mažesnėse ligoninėse, nedalyvaujančiose dideliuose tarptautiniuose tyrimuose, analizės duomenys patvirtino daugiacentrinių tyrimų rezultatus. Pavyzdžiui, 2002 m. Norvegijoje atlikta studija, kurioje dalyvavo 24 pacientai, sergantys ūminiu išeminiu insultu. Po intraveninės trombolizės 20 pacientų (42%) būklė pagerėjo ir po trijų mėnesių jie buvo nepriklausomi (mRS 0–2). 5 pacientai (21%) mirė [13]. Kanadoje atliktas nacionalinis prospektyvinis kohorto tyrimas, kuriuo buvo siekiama įvertinti trombolizės alteplaze efektyvumą gydant išeminį insultą realiomis klinikinės praktikos sąlygomis 1999–2001 metais. Iš viso išanalizuoti 1135 pacientų iš 60-ies Kanados centrų duomenys. Labai geri atokūs rezultatai stebėti 37% pacientų. Simptominės intrakranijinės kraujosruvos įvyko tik 4,6% ligonių. Šie rezultatai vėlgi neatsilieka nuo gautųjų didžiuosiuose daugiacentriniuose tyrimuose [14].

Nors atlikti klinikiniai tyrimai įrodė trombolizės veiksmingumą gydant pacientus su išeminiu insultu, intraveninė trombolizė gana ilgai nebuvo plačiau taikoma. Pavyzdžiui, JAV municipalinėse ligoninėse iki 1998 m. ji taikyta tik 2% ligonių [15], o universitetinėse ligoninėse – tik 6% ligonių, sergančių išeminiu insultu [16]. 2001 m. trečdalyje JAV ligonių intraveninė trombolizė visai nebuvo atliekama [17]. Nuo 1998 m. kovo iki 2001 m. spalio mėnesio Helsinkio ligoninėje buvo gydomi 3948 ligoniai, sergantys išeminiu insultu, tačiau iš jų tik 75 pacientams (2%) atlikta sisteminė trombolizė [18]. Į Vokietijos 104 municipalines ir universitetines ligonines 2000 metais pateko 13 440 ligonių, sergančių išeminiu insultu. Trombolizė atlikta tik 384 (3%) pacientams [19].

Kodėl trombolizės neatliekamos didesniajam pacientų skaičiui? Viena iš priežasčių – labai trumpas intraveninės trombolizės terapinis langas. Pagal šiuo metu galiojančias rekomendacijas trombolizė turi būti atlikta per 3 val. nuo ligos pradžios [20–22]. Vadinasi, ligonis turi patekti į stacionarą, kuriame atliekama trombolizė, per 2–2,5 val. nuo ligos pradžios. Kitaip tariant, per tiek laiko insultas turi bū-

ti įtartas, atpažintas, ir ligonis nuvežtas į specializuotą centrą. Kita priežastis – pačių gydytojų pernelyg konservatyvus požiūris į šį gydymo metodą. Baimė, kad dėl trombolizės įvyks intrakranijinė kraujosruva, skatina gydytojus ieškoti priežasčių, kodėl negalima jos atlikti. Organizacinės problemos taip pat daro įtaką trombolizės dažnumui. Šias problemas sėkmingai sprendžiant (šviečiant visuomenę, mokant greitosios medicinos pagalbos tarnybose dirbančius medikus, koordinuojant visų trombolizėje dalyvaujančių tarnybų veiklą ir kt.) galima pagerinti insulto požymių atpažinimą, pagreitinti patyrusių insultą pacientų patekimą į trombolizei pasiruošusias gydymo įstaigas ir gerokai padidinti trombolizės reikšmę gydant išeminį insultą. Pavyzdžiui, Houstone, dirbant su visuomene, paramedikais ir ligoninių priėmimo skyrių tarnybotomis, pasiekta puikių rezultatų – ūminių insultų, kuriems gydyti atliekama intraveninė trombolizė, dalis atskiruose universitetiniuose centruose 2002 m. pasiekė 19,4% [23], o 2005 m. priartėjo prie 30% (Alexandrov A., neskelbti duomenys); 62% pacientų Houstone atvyksta į priėmimo skyrių per 2 val. nuo smegenų išemijos simptomų atsiradimo [24]. Tačiau ne visose ligoninėse yra galimybė atlikti galvos smegenų KT ištiesą parą, o tai yra būtina sąlyga atliekant trombolizę.

Vienas iš šios problemos sprendimo būdų – prailginti trombolizės terapinį langą. 2004 m. buvo pateikta kelių studijų metaanalizė, kurioje apibendrinti duomenys, gauti iš NINDS, ECASS ir ATLANTIS studijų. Jose dalyvavo 2775 pacientai, sergantys išeminiu insultu. Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios buvo 243 min. Apibendrinant galima sakyti, kad geriausi rezultatai buvo gaunami atliekant trombolizę praėjus 0–90 min. nuo ligos pradžios. Ligoninių, kuriems trombolizė atlikta praėjus 91–180 ir 181–270 min., gydymo rezultatai beveik nesiskyrė (geresnės išėties santykis atitinkamai 1,6 (95% CI 1,1–2,2) ir 1,4 (95% CI 1,1–1,9)). Kai trombolizė atlikta vėliau (271–360 min.), rezultatai statistiškai nesiskyrė nuo placebo grupės. Simptominių intrakranijinių kraujosruvų dažnis buvo 5,9% rt-PA grupėje ir 1,1% placebo grupėje. Jos buvo susijusios su vyresniu ligonių amžiumi, tačiau nepriklausė nuo trombolizės laiko faktoriaus [25]. Šios metaanalizės duomenys leidžia manyti, kad terapinis langas galėtų būti pratęstas bent iki 4,5 val. Dėl to trombolizę būtų galima atlikti didesniajam ligonių skaičiui.

Labai svarbus veiksnys, siekiant veiksmingai ir saugiai atlikti intraveninę trombolizę, yra ligonių atranka. Tinkamai ir atidžiai atrinkus ligonius trombolizei galima tikėtis geresnių rezultatų, o įvairių komplikacijų rizika yra kur kas mažesnė. Kaip minėta, komplikacijų rizika yra mažesnė jaunesniajam žmogui. Pastebėta, kad komplikacijos būna retesnės ir rezultatas geresnis, jei žmogus neserga cukriniu diabetu ir pirmine arterine hipertenzija. Mat sergant šiomis ligomis nukentčia smulkios kraujagyslės ir blogesnė kolateralinė kraujotaka. Kitas svarbus prognostinis veiksnys yra ligonio neurologinė būklė insulto pradžioje – esant sunkesnei neurologinėi būklei, didesnė komplikacijų rizika. Esant labai ryškiam neurologiniam deficitui (25 balai ir daugiau pagal NIHSS skalę) trombolizė nerekomenduojama.

ma. Paciento amžius nėra lemiantis faktorius, tačiau visuose iki šiol atliktuose tyrimuose dalyvavo iki 80 metų amžiaus žmonės, todėl nėra duomenų apie trombolizės saugumą bei efektyvumą vyresnio amžiaus pacientams. Dėl tos pačios priežasties taip pat lieka neatsakyta į klausimą apie trombolizės galimybę vaikams iki 18 metų amžiaus.

Lietuvoje intraveninė trombolizė atliekama nuo 2002 m. vasario mėnesio. Išeminio insulto gydymas trombolize, laikantis ligonių atrankos kriterijų ir gydymo metodikos, yra įvardytas ir apibūdintas „Galvos smegenų kraujotakos sutrikimų diagnostikos, gydymo ir profilaktikos algoritme“, kurį parengė Lietuvos Insulto asociacija [26]. Iki šiol yra atlikta 30 intraveninių trombolizių: 22 – Vilniaus greitosios pagalbos universitetinėje ligoninėje, 7 – Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose, 1 – Klaipėdos miesto ligoninėje. 2 ligoniams buvo diagnozuotas išeminis insultas vertebrobasilinės cirkuliacijos baseine, o kitiems – karotidinės cirkuliacijos baseinuose. Nors šiose dviejose Vilniaus ligoninėse per metus registruojama apie 800 išeminių insultų, tačiau trombolizė atliekama per nelyg retai. Priežasčių yra daug. Visų pirma labai nedidelė dalis ligonių arba jų artimųjų laiku įtaria insultą, o dar mažesnė dalis laiku kreipiasi specialisto pagalbos. Nemažai ligonių tikisi, kad staiga atsiradę simptomai praeis savaime, ir tik būklei negerėjant po kelių valandų ar net dienų kreipiasi į neurologą. Kita labai svarbi priežastis yra trombolizei tinkamo vaisto (rt-PA) trūkumas gydymo įstaigose. Iki šių metų nebuvo užtikrinta, kad centrai, galintys atlikti trombolizę, nuolat turėtų šių vaistų atsargų nors keliems pacientams. Tik nuo 2005 m., centralizuotai perkant ir paskirstant trombolitikus, galima tikėtis, jog padėtis pagerės. Dar viena problema – operatyvus ligonio pristatymas į specializuotą centrą. Šiuo metu Lietuvoje yra kelios ligoninės, kuriose būtų galima atlikti intraveninę trombolizę, tačiau iki šiol ji buvo atlikta tik dviejose Vilniaus ligoninėse. Ne mažiau svarbūs yra darbo organizacijos trūkumai jau pačiame centre. Kadangi trombolizė turi būti pradėta per 3 valandas nuo ligos pradžios, kuo vėliau ligonis pristatomas į stacionarą, tuo mažiau laiko lieka jį gerai iširti iki trombolizės pradžios. Literatūros duomenimis, ligonio tyrimas priėmimo skyriuje trunka apie 1 valandą. Vadinas, nuo ligos pradžios iki atvykimo į priėmimo skyrių turi praeiti ne daugiau kaip 2 valandos. Pagrindinės rekomendacijos darbo organizavimui yra šios: 1) įtariant ūminį galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, ligonį (galimą trombolizės kandidatą) turi kuo skubiau apžiūrėti neurologas arba gydytojas, galintis spręsti apie trombolizės atlikimo galimybes; 2) paciento apklausa ir objektyvi apžiūra turi būti kryptinga, atkreipiant dėmesį į tikslų ligos pradžios laiką, galimas kontraindikacijas trombolizei (anamnezė, hemodinamikos rodikliai, neurologinė būklė); 3) jei po gydytojo apžiūros pacientui numatoma trombolizė, kuo skubiau turi būti atliekama galvos smegenų KT; 4) priėmimo skyriuje turi būti atliekami tik patys būtiniausi tyrimai ir veiksmai. Apklausą ir rinkti anamnezę galima baigti ligonį gabenant į KT kabinetą. Jei priėmimo skyriuje yra keli ligoniai, potencialus trombolizės kandidatas turi būti apžiūrimas ir tiriamas pirmiausia; 5) atvykus tokiam ligoniui, turi būti

įspėjami visi darbuotojai, dalyvaujantys atliekant trombolizę.

Yra skirtingų nuomonių svarbiu klausimu – ar būtinas ligonio ar jo giminių raštiškas sutikimas dėl trombolizės atlikimo? Dabartinėje medicinoje priimta, kad bet koks diagnostinis ar gydomasis veiksmas negalimas be paciento žodinio ar raštiško sutikimo. Taikant gydymo metodus, turinčius gerai žinomą riziką, raštiškas sutikimas būtinas [27]. Kita vertus, atliekant standartines procedūras ar taikant aprobuotus gydymo metodus, atskiras raštiškas paciento sutikimas nebūtinas. Prieš atliekant trombolizę gauti sutikimą dažnai būna sunku dėl kelių priežasčių. Pirma, labai ribotas terapinis langas trombolizei ir kartu laikas raštiškam sutikimui gauti. Antra, žmonės apie insulto gydymo galimybes bei galimas komplikacijas žino labai nedaug, todėl jų sutikimas ar nesutikimas labai priklauso nuo to, kaip ir ką gydytojas paaiškino. Dar viena priežastis – ekstremalioje situacijoje žmogui sunku apsispręsti, o dėl insulto ypatumų (pvz., sutrikusi kalba, sąmonės būklė, paralyžius) tai būna dar sunkiau, ir dažnai sprendimą turi priimti ligonio artimieji [28]. Italijoje buvo apklausta per 600 pacientų, persirgusių insultu, ir jų artimųjų. 84% respondentų teigė, jog jeigu jie sirgdami insultu būtų nepajėgūs apsispręsti, tai turėtų atlikti jų šeimos nariai. Tačiau priimti sprendimą už savo giminaitį taip pat nėra lengva – tik 41% galėtų tai padaryti, tuo tarpu už save sprendimą galėtų priimti 78% [29]. Iš 65 ligonių, gydytų 10-yeje Konektikuto (JAV) ligoninių ir kuriems buvo atlikta intraveninė trombolizė, tik 56 (84%) buvo pasirašę sutikimą trombolizei atlikti. Autorių manymu, sutikimas trombolizei turėtų būti protokolo dalis ir yra būtinas prieš pradėdant trombolizę [30]. Mūsų praktikoje visiems ligoniams ir jų artimiesiems paaiškinama apie trombolizės galimą naudą bei riziką, o dėl specialaus raštiško sutikimo sprendžiama pagal gydymo įstaigos vidaus reikalavimus. Jei pacientas negali susipažinti su informacija arba pasirašyti sutikimo dėl sunkios būklės, o jo atstovo nėra, trombolizė gali būti atliekama ir be paciento ar jo atstovo pasirašyto sutikimo, esant būtinioms neatidėliotinoms medicininėms indikacijoms. Tokiu atveju tai pažymima paciento ligos istorijoje.

Trombuotos kraujagyslės atkimšimo idėja, siekiant sumažinti galvos smegenų pažeidimą, ir labai siauras terapinis langas verčia ieškoti papildomų metodų, galinčių užtikrinti didesnę medikamentinės trombolizės efektyvumą, saugumą bei prieinamumą. Empiriškai pastebėjus, kad trombolizės metu transkranijiniu dopleriu monitoruojant užkimštą arteriją labai išauga rekanalizacijos dažnis, ir atkreipus dėmesį į ultragarso fizikines trombolitines savybes, sukurta nauja trombolizės modifikacija – ultragarsu sustiprinta trombolizė (sonotrombolizė). Pastebėta, kad didelio intensyvumo ultragarsas (2–35 W/cm<sup>2</sup>) gali sukelti tiesioginę ultragarsinę trombolizę – mechaninė trombo degradacija vyksta dėl kavitacijos (spontaninio dujų ar garų burbuliukų susidarymo skystyje, veikiant ultragarsui) fenomeno. Tačiau didelio intensyvumo ultragarsas, naudojamas perkutaniškai, sukelia nemažai temperatūrinių bei mechaninių pašalinių reiškinių. Pastaraisiais metais sukaupta nemažai įrodymų, jog mažo intensyvumo

(<2 W/cm<sup>2</sup>) transkranijinei doplerografijai naudojami 2 MHz dažnio ultragarso spinduliai ženkliai sustiprina trombolizinių medikamentų poveikį [31]. Šis reiškinys aiškinamas: 1) „mikrokavitacijos“ sukeliama siurbimo efektu ir trombolitiko patekimo į trombą palengvinimu; 2) fibrino matricos persitvarkymu ir „atsivėrimu“ trombolitikui; 3) fibrino jungčių ardymu, polimerų irimu ir trombolitiko veikiamo ploto padidėjimu; 4) rt-PA prisijungimo prie fibrino skatinimu. Atliekant kombinuotą trombolizę tikimasi naudoti mažesnes rt-PA dozes, greičiau ir efektyviau atkimšti kraujagyslę, galbūt netgi praplėsti terapinį langą.

2004 m. paskelbti randomizuoto klinikinio tyrimo CLOBUST rezultatai. Jo tikslas buvo nustatyti, ar diagnostikoje naudojamais 2 MHz ultragarso spinduliais galima saugiai paskatinti rt-PA trombolizinių aktyvumą, gydant ligonius su ūminiu išeminiu insultu dėl vidurinės smegenų arterijos (VSA) okliuzijos per pirmąsias 3 valandas. 126 pacientams skirta įprastinė intraveninė rt-PA trombolizė (n=63) arba medikamentinė trombolizė su pastoviu ultragarsiniu VSA monitoravimu (n=63). Simptominių intracerebrinių kraujosruvų dažnis abiejose grupėse nesiskyrė (po 3 atvejus). Užsikimšusios VSA rekanalizacija arba ryškus klinikinis pagerėjimas per 2 val. po rt-PA skyrimo buvo patvirtinti 31 pacientui kombinuotos trombolizės grupėje (49%) ir 19 pacientų kontrolinėje medikamentinės trombolizės be ultragarso naudojimo grupėje (30%; p=0,03). Po 3 mėn. geri atokūs rezultatai (mRS 0–1) pa-

tvirtinti 22 iš 53 pacientų ultragarsu sužadintos trombolizės grupėje (42%) ir 14 iš 49 pacientų kontrolinėje grupėje (29%) [32]. Tęsimos kitų rekanalizaciją spartinančių ir palengvinančių metodų (perkateteriniai trombo ekstrakcijos įtaisai; ultragarsu ir nanoburbuliukais sužadinta trombolizė ir kt.) paieškos ir tyrimai.

Apibendrinant galima sakyti, jog intraveninė trombolizė yra saugus ir efektyvus išeminio insulto gydymo metodas, tačiau ją reikia atlikti tik atidžiai atrinktiems ligoniams ir būtinai griežtai laikantis nustatytos metodikos.

## PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS INTRAVENINEI TROMBOLIZEI

Pasiruošimas gydymui trombolize prasideda ligoninės priėmimo skyriuje arba skyriuje, kuriame įvyko insultas. Jei apie atvykstantį ligonį praneša greitosios medicinos pagalbos tarnyba, pasiruošimas pradedamas dar iki ligonio atvykimo. Visi veiksmai iki trombolizės pradžios turi būti atliekami maksimaliai greitai, taupant laiką.

Prieš trombolizę būtina neurologo nustatyta klinikinė ūminio išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo diagnozė ir atlikta galvos KT. Jei galvos KT stebimi anksstyvi masyvaus galvos smegenų infarkto (viršijančio 33% užsikimšusios vidurinės smegenų arterijos baseino ploto), smegenų edemos, intrakranijinės kraujosruvos arba tumo-

### 4 lentelė. Kontraindikacijos sistemei trombolizei

#### I. Bendros:

1. Ligonis vartoja netiesioginio veikimo antikoagulantus arba protrombino laikas didesnis 15 sek. (INR > 1,7).
2. Buvęs kraujavimas iš virškinamojo trakto ir šlapimo takų per pastaruosius 3 mėn.
3. Buvo atlikta arterijos punkcija neužspaudžiamoje vietoje per pastaruosius 10 dienų.
4. Didelės apimties chirurginės operacijos per pastaruosius 3 mėn.
5. Hemoraginė diatezė.
6. Hemoraginė retinopatija.
7. Intracerebrinė kraujosruva anamnezėje.
8. Sunki CNS patologija anamnezėje.
9. Nekontroliuojama arterinė hipertenzija (sistolinis AKS >185 mmHg arba diastolinis AKS >110 mmHg iki gydymo pradžios).
10. Bakterinis endokarditas, perikarditas.
11. Ūminis pankreatitas.
12. Arterioveninė malformacija.
13. Vėžys su padidėjusia kraujavimo rizika.
14. Sunki kepenų liga.

#### II. Specifinės:

1. Atliekant galvos smegenų KT konstatuojami intracerebrinės arba subarachnoidinės kraujosruvos požymiai, arba ankstyvi pakitimai, būdingi dideliame išeminiame insulte, arba kliniškai labai sunki būklė.
2. Per pastaruosius 48 val. ligoniui buvo skirtas heparinas ir yra prailgintas ADTL.
3. Trombocitopenija <100 000 × 10<sup>9</sup>/l.
4. Per pastaruosius 3 mėnesius ligonis persirgo kitu insultu.
5. Nustatyta greitai gerėjanti neurologinė simptomatika arba yra izoliuotas vidutinis ar lengvas neurologinis deficitas.
6. Gliukozės koncentracija kraujyje <2,8 mmol/l arba >22,3 mmol/l.
7. Buvo traukuliai insulto pradžioje.

ro požymiai, trombolizė neskirtina. Prieš trombolizę patikslinami svarbiausi anamnezės duomenys ir simptomų atsiradimo laikas, patikrinama, ar yra užtikrintos monitoravimo priemonės trombolizės metu ir 24 val. po jos.

Intraveninė trombolizė indikuotina ligoniams, kurie susirgo insultu ne daugiau kaip prieš 3 val., ir simptomų atsiradimo laikas yra tiksliai žinomas (pvz., netinka ligoniai, kurie susirgo nežinia kada naktį). Jei prieš tai kartojosi praeinantys smegenų išemijos priepuoliai, tai laikas skaičiuojamas nuo paskutiniųjų simptomų atsiradimo. Trombolizė indikuotina ligoniams, iki insulto neturėjusiems lėtinių ligų, kurios gali labai bloginti pasveikimo prognozę. Kontraindikacijos intraveninei trombolizei pateikiamos 4 lentelėje. Jei pacientas pagal daugumą kriterijų tinka trombolizei ir yra tik neesminiai formalūs neatitikimai (pvz., nuo simptomų atsiradimo pradžios praėjo 3–4,5 val., bet KT dar nėra susiformavusios ryškios išemijos zonos; buvusi nedidelė chirurginė intervencija prieš 1–3 mėn. ir pan.), atlikti trombolizę taip pat galima, tačiau būtina ligonį supažindinti su didesne komplikacijų rizika.

Kadangi atliekant trombolizę ir po jos galimos komplikacijos (dažniausiai – sisteminiai arba intrakranijiniai kraujavimai – 6,4–19,8%; retykais – alerginės reakcijos ir vietinės komplikacijos), prieš pradėdant trombolizę reikia aptarti su pacientu arba jo atstovais gydymo būtinumą ir galimas komplikacijas. Specialaus raštiško sutikimo būtinybę nustato gydymo įstaigos vidaus potvarkiai.

Intraveninei trombolizei atlikti reikalingi tyrimai ir tyrybos: visą parą prieinamas KT tyrimas; budintis neurologas; neurochirurgas (gali būti konsultantas); intensyvios terapijos skyrius ar poskyris, kuriame yra monitoravimo ir intensyvaus gydymo įranga: kardiovaskulinės būklės sekimo monitorius, švirkštinė pompa, priemonės reanimacijai. Ruošiantis trombolizei, jos metu ir po jos, esant arteriniam kraujo spaudimui (AKS) >180/105 mmHg, naudojami AKS mažinantys vaistai injekcijomis. Geriausiai tam tinka labetalolis 10 mg į veną per 1–2 min. Jei reikia, tą pačią arba dvigubą dozę galima kartoti kas 10–20 min. iki 150 mg. Koreguojant hipertenziją AKS reikia matuoti kas 15 min. ir stebėti, ar nepasireiškia hipotenzija. Jei efektas nepakankamas, skiriama natrio nitroprusido 0,5–10 g/kg/min. i/v infuzija švirkštine pompa.

Intraveninei trombolizei naudojamas tik rekombinacinis audinių plazminogeno aktyvatorius – *alteplazum* (*Actilyse*®). Suminė rt-PA dozė yra 0,9 mg/kg, maksimali dozė – 90 mg. 10% suminės dozės švirkščinama į veną iš karto bolusu, o likusi dalis tolygiai sulašinama per 60 min. švirkštine pompa. Trombolizės atlikimo metu turi būti užtikrintas nuolatinis arterinio kraujo spaudimo ir širdies veiklos, sąmonės sekimas. Pacientas apžiūrimas neurologo kas 30 min., o būklei blogėjant – nedelsiant. Pasibaigus trombolizei ligonis sekamas intensyvios terapijos skyriuje ne mažiau kaip 24 val. ir apžiūrimas neurologo kas 6–12 val. Monitoruojamas AKS, bendra ir neurologinė būklė, stebima, ar nėra kraujavimo požymių. Būklei blogėjant skiriama skubi neurologo konsultacija ir atliekama galvos smegenų KT. Po 24 val., esant stabiliai neurologinei būklei, kartojama KT, ir ligonis perkeliamas į neurolo-

gijos skyrių tolesniam gydymui. Po trombolizės pirmąsias 24 val. rekomenduojama neatlikti arterijų arba venų punkcijų, juosmeninės punkcijos, nezonduoti; trombolizės metu ir dar 30 min. po jos nevesti kateterio į šlapimo pūslę. Pirmąsias 24 val. neskiriama aspirino ir heparino, vėliau galima skirti antiagregantus. Įtariant hemoragines komplikacijas, būtina nutraukti trombolizę, jei ji dar nebaigta. Atliekami kraujo tyrimai nustatyti hematokritui, hemoglobiniui, ADTL, protrombino laikui ir TNS, trombocitams ir fibrinogenui. Jei įtariama intrakranijinė kraujosruva, skubiai atliekama galvos KT be kontrasto. Jei kraujavimas patvirtinamas, konsultacijai kviečiamas neurochirurgas. Jei reikalingas chirurginis gydymas, jis atidedamas iki stabilizuosis krešėjimo sistemos būklė. Grėsmingiems kraujavimams stabdyti skiriama 4 vienetai eritrocitų masės, 4–6 vienetai krioprecipitato arba šviežiai šaldytos plazmos, 1 vienetas trombocitų.

Gauta:  
2005 10 20

Primta spaudai:  
2005 11 14

#### Literatūra

1. American Heart Association. 1999 heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association, 1998.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269–76.
3. World Health Organization (WHO). The World Health Report 1997. Conquering suffering, enriching humanity. Geneva: WHO, 1997: 1–162.
4. Division of Chronic Disease Control and Community Intervention. Cardiovascular disease surveillance: stroke, 1980–1989. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
5. Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, et al. Organization of stroke care: education, stroke units and rehabilitation. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (suppl 3): 1–11.
6. Sussman BJ, Fitch TSP. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705–9.
7. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: does it work? *Stroke* 1992; 23: 1826–39.
8. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al (Australian streptokinase trial investigators). Streptokinase in acute ischaemic stroke: does time of therapy administration affect outcome? *JAMA* 1996; 271: 961–6.
9. Multicentre Acute Stroke Trial: Italy (MAST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509–14.
10. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi G, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–25.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi G, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245–51.



13. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Morsund A, et al. Thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 163–7.
14. Hill MD, Buchan AM. Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172: 1307–12.
15. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998; 29: 18–22.
16. Hoffman JR. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: is the CAEP Position Statement too negative? Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *CJEM JCMU* 2001; 3: 183–5.
17. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, et al. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatients mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* 2001; 32: 1832–40.
18. Lindsberg PJ, Soine L, Roine RO, et al. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke* 2003; 34: 1443–9.
19. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003; 34: 1106–13.
20. Wahlgren NG, Ahmed N, Handerkark H-G. Update on Stroke Therapy 2002–2003. *Karolinska Stroke Update*, Stockholm, 2002.
21. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management – update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311–37.
22. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056–83.
23. Wojner AW, Morgenstern L, Alexandrov AV, et al. Paramedic and emergency department care of stroke: baseline data from a citywide performance improvement study. *Am J Crit Care* 2003; 12: 411–7.
24. Wojner-Alexandrov W, Alexandrov AV, Rodriguez D, et al. Houston Paramedic and Emergency Stroke Treatment and Outcomes Study (HoPSTO). *Stroke* 2005; 36: 1512–8.
25. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–74.
26. Galvos smegenų kraujotakos sutrikimų diagnostikos, gydymo ir profilaktikos algoritmas. *Neurologijos seminarai* 1999; 3(7): 5–42.
27. Ciccone A. Consent to thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial to practice. *Lancet Neurology* 2003; 2: 375–8.
28. Emanuel EJ, Emanuel LL. Proxy decision making for incompetent patients: an ethical and empirical analysis. *JAMA* 1992; 267: 2067–71.
29. Ciccone A, Sterzi R, Crespi V, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke: the patient's point of view. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 335–40.
30. Rosenbaum JR, Bravata DM, Concato J. Informed consent for thrombolytic therapy for patients with acute ischemic stroke treated in routine clinical practice. *Stroke* 2004; 35: e353–5.
31. Daffertshofer M, Hennerici M. Ultrasound in the treatment of ischemic stroke. *Lancet Neurol* 2003; 2: 283–90.
32. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170–8.

**A. Vilionskis, D. Jatuzis, L. Pačkauskas, A. Vilimas, V. Budrys, E. Barkauskas**

#### **THE ROLE OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE**

##### **Summary**

The treatment of ischemic stroke is still an unresolved problem. The effectiveness of the majority of medications for stroke is not proved by reliable clinical trials. According to evidence-based medicine only the intravenous thrombolysis and early rehabilitation are the effective methods of treatment during or after stroke. The purpose of thrombolysis for ischemic stroke is to open the occluded brain artery and to restore blood flow in its supply area. In order to achieve recanalisation the thrombolytic medication is infused intravenously (intravenous or systemic thrombolysis) or locally into occluded artery via catheter (intra-arterial or selective thrombolysis). At the present time only the recombinant tissue plasminogen activators are validated for intravenous thrombolysis. The earlier studies with streptokinase were discontinued prematurely due to unacceptably frequent complications and increased mortality in streptokinase group versus placebo. The urgent arrival of stroke patients to specialized hospitals, accurate selection of patients, coordinated work of staff and stroke services, and pursuance of standardized methodology are essential for efficacy and safety of thrombolysis in clinical practice. Clinical trials, selection of patients and practical recommendations for intravenous thrombolysis are discussed in this paper as well as perspectives of thrombolysis in Lithuania and in the world.

**Keywords:** thrombolysis, intravenous, recombinant tissue plasminogen activator, ischemic stroke, treatment.