

Leczenie trombolityczne w nagłym zatrzymaniu krążenia. „Nie wszystko złoto, co się świeci”

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 422–423

Ostatnio z wielkim zainteresowaniem zapoznaliśmy się z obszerną recenzją Mysiaka i wsp., wspierającą stosowanie leczenia trombolitycznego w czasie resuscytacji krążeniowo-oddechowej [1]. Niemniej czujemy się zobowiązani, aby wspomnieć, że w minionym roku znacznie poszerzyła się nasza wiedza w tej dziedzinie.

W trakcie Światowego Kongresu Kardiologicznego w 2006 roku w Barcelonie przedstawiono wyniki badania TROICA (*Thrombolysis In Cardiac Arrest*), na które z niecierpliwością czekaliśmy [2]. Celem tego prospektywnego, randomizowanego badania, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną stosującą placebo, była odpowiedź na pytanie, czy stosując trombolizę w nagłym zatrzymaniu krążenia, poza powszechnie akceptowanymi wskazaniami, jak ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST lub masywna zatorowość płucna, można odnieść korzyści. W warunkach pozaszpitalnych do próby włączono 1050 pacjentów z potwierdzonym zatrzymaniem krążenia o prawdopodobnej etiologii sercowo-pochodnej. Po pierwszej dawce leku obkurczającego naczynia krwionośne losowo otrzymali oni tenekteplazę w dawce dostosowanej do masy ciała bądź placebo. Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 18 lat, u których podstawowe czynności resuscytacyjne (BLS, *basic life support*) podjęto w ciągu 10 minut od nagłego zatrzymania krążenia

i prowadzono je do 10 minut, lub jeśli zaawansowane zabiegi resuscytacyjne rozpoczęto przed upływem 10 minut od wystąpienia zatrzymania krążenia. Substancję aktywną lub placebo podawali ratownicy medyczni w trakcie prowadzenia resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były 30-dniowy wskaźnik przeżywalności oraz przyjęcie do szpitala. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono powrót akcji serca, przeżycie powyżej 24 godzin oraz przeżycie do czasu wypisania ze szpitala. Wśród punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii znalazły się znaczące powikłania krwotoczne oraz objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe [3].

Tenekteplaza nie sprawdziła się jako lek poprawiający przeżywalność u pacjentów po zatrzymaniu krążenia (tab. 1). Jednak mimo braku różnic w którymkolwiek z punktów końcowych świadczących o jej skuteczności, okazało się, że leczenie trombolityczne jest bezpieczne, a między obiema grupami nie obserwowano istotnych różnic w zakresie poważnych powikłań krwotocznych, w tym wewnątrzczaszkowych.

Negatywny wynik badania niekoniecznie musi oznaczać, że leczenie trombolityczne w zatrzymaniu krążenia jest całkowicie nieskuteczną formą terapii. W przeciwieństwie bowiem do badania TROICA, Li i wsp. [4] na podstawie swojej ostatniej

Tabela 1. Wyniki badania TROICA

Punkt końcowy	Tenekteplaza (%)	Placebo (%)	p
Przeżywalność 30-dniowa	18,2	20,2	0,512
Przyjęcie do szpitala	59,0	59,5	0,931
Powrót akcji serca	59,6	59,2	0,977
Przeżywalność 24-godzinna	35,4	37,9	0,511
Przeżywalność 30-dniowa lub wypis ze szpitala	18,8	21,0	0,481
Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe	1,0	0,0	0,133
Istotne powikłania krwotoczne	8,9	7,4	0,528

metaanalizy zawierającej wyniki 8 prób, którymi objęto łącznie 926 pacjentów, stwierdzili, że stosowanie leków trombolitycznych w czasie resuscytacji krążeniowo-oddechowej znacząco poprawiało wskaźnik powrotu krążenia, przeżywalność w 1. dobie, przeżywalność do czasu wypisania ze szpitala oraz stan neurologiczny w odległej perspektywie czasowej. Mimo powyższych korzyści osoby leczone trombolizą narażone były jednak na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych.

Podobnie jak w próbie TROICA, w analizie *post-hoc* dużego, randomizowanego badania porównującego wazopresynę i epinefrynę u osób z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia, zastosowanie trombolizy w analizie wieloczynnikowej nie przyniosło korzyści pod względem częstości przyjęcia do szpitala i wypisu do domu [5]. Jakkolwiek, zaobserwowano istotnie wyższy nieskorygowany wskaźnik hospitalizacji (45,5% vs. 32,7%; $p = 0,01$) oraz trend ku wyższemu nieskorygowanemu odsetkowi wypisów do domu (14,1% vs. 9,5%; $p = 0,14$) w grupie poddanej trombolizie. Różnice te mogą odzwierciedlać bardziej obciążoną wyjściową charakterystykę (starszy wiek, mniejsza populacja pacjentów z rozpoznaniem zawałem serca lub zatorowością płucną, rzadziej występujące nagłe zatrzymanie krążenia potwierdzone przez świadków, mniejsza liczba osób z migotaniem komór jako przyczyną nagłego zatrzymania krążenia, dłuższy szacowany czas między zaślabnięciem a podjęciem BLS) w grupie placebo. W badaniu tym zastosowanie leku trombolitycznego pozostawiono decyzji lekarza ratunkowego. Ponadto, jak donoszą Mysiak i wsp., nie wykazano korzyści z zastosowania tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) w grupie pacjentów z nagłym zatrzymaniem krążenia w mechanizmie rozkojarzenia mechaniczno-elektrycznego o nieznanym lub podejrzanym sercowo-naczyniowej etiologii, którzy nie zareagowali na początkowe leczenie [6]. W badaniu tym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, 233 pacjentom losowo podawano dożylnie lek trombolityczny lub placebo. Jeden pacjent w grupie przyjmującej t-PA przeżył i wypisano go ze szpitala. W grupie stosującej placebo wszyscy chorzy zmarli ($p = 0,99$). Odsetek pacjentów, u których uzyskano powrót akcji serca, wynosił 21,4% w grupie otrzymującej t-PA oraz 23,3% w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,85$).

Należy także podkreślić, że większość badań sugerujących korzystne działanie leków trombolitycznych w zatrzymaniu krążenia wiąże się ze znacznymi ograniczeniami (zazwyczaj próby nierandomizowane, retrospektywne lub oparte na obser-

wacjach z małą grupą chorych) [7–9]. Do innych potencjalnych przyczyn braku skuteczności leków trombolitycznych w nagłym zatrzymaniu krążenia należą: zastosowanie ich w nieodpowiednim czasie i dawce, prawdopodobne negatywne interakcje (kwasica, leki wazokonstrykcyjne itp.), konieczność zastosowania dodatkowego leczenia przeciwkrzepliwego oraz brak dostatecznej penetracji leku trombolitycznego do miejsca zakrzepu u pacjentów z długotrwałym zatrzymaniem krążenia. Ponadto chorzy, u których doszło do szybkiego powrotu akcji serca, czyli grupa ze znacznie lepszym rokowaniem, zostali wykluczeni z badania TROICA [3]. Jednocześnie wybór tenekteplazy — silnego, specyficznego dla fibryny leku o doskonałych własnościach farmakokinetycznych, stosowanego w jednorazowym bolusie — wydaje się optymalny w czasie resuscytacji [10].

Podsumowując, zgromadzone dane nie uzasadniają stosowania leczenia trombolitycznego u wszystkich osób z nagłym zatrzymaniem krążenia, do którego doszło wskutek przyczyn pozaurazowych. Subanaliza badania TROICA byłaby pomocna w identyfikacji osób, które odniosłyby korzyść z terapii tenekteplazą. Ponadto zastosowanie prostej skali oceny ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej czy zawału serca mogłyby usprawnić proces selekcji.

Piśmiennictwo

1. Mysiak A., Nowicki P., Kobusiak-Prokopowicz M. Leczenie trombolityczne w trakcie resuscytacji krążeniowo-oddechowej. *Folia Cardiologica Excerpta* 2007; 2: 12–17.
2. Boettiger B.W. The Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Trial. World Congress of Cardiology 2006, 2–6 września, Barcelona, Hiszpania.
3. Spohr F., Arntz H.R., Bluhmki E. i wsp. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 315–323.
4. Li X., Fu Q.L., Jing X.L. i wsp. A meta-analysis of cardiopulmonary resuscitation with and without the administration of thrombolytic agents. *Resuscitation* 2006; 70: 31–36.
5. Stadlbauer K.H., Krismer A.C., Arntz H.R. i wsp. Effects of thrombolysis during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 305–308.
6. Abu-Laban R.B., Christenson J.M., Innes G.D. i wsp. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with

- pulseless electrical activity. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1522–1528.
7. Bozeman W.P., Kleiner D.M., Ferguson K.L. Empiric tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short-term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. Resuscitation 2006; 69: 399–406.
 8. Janata K., Holzer M., Kurkciyan I. i wsp. Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. Resuscitation 2003; 57: 49–55.
 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: 71–76.
 10. Van De Werf F., Adgey J., Ardissino D. i wsp. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999; 354: 716–722.

*Marek Koziński i Jacek Kubica
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medium im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu*