

Leczenie trombolityczne przy użyciu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (r-tPA) – stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej

Opracował zespół w składzie: Tomasz Jakimowicz, Zbigniew Krasieński, Maciej Niewada, Grzegorz Borowski, Włodzimierz Hendiger, Arkadiusz Jawień, Tomasz Zubilewicz

Dokument uzyskał akceptację:

konsultanta krajowego w dziedzinie chirurgii naczyniowej prof. Piotra Andziaka oraz Zarządu Towarzystwa w składzie:

prof. Tomasz Zubilewicz – Prezes

prof. Tomasz Jakimowicz – Sekretarz Generalny

dr Andrzej Wojtak - Skarbnik

prof. Zbigniew Gałązka – Prezes Elekt

prof. Waław Kuczmik

dr hab. Michał Goran Stanisic

dr hab. Stanisław Przywara

dr Włodzimierz Hendiger

dr Paweł Wierzchowski

1. Wstęp

2. Wskazania do leczenia fibrynolitycznego w chorobach tętnic i żył obwodowych

2.1. Ostre niedokrwienie kończyn

2.2. Zakrzepica żył głębokich

3. Przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych

4. Metody i technika leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych

4.1. Sposoby leczenia trombolitycznego

4.2. Leki trombolityczne – ujęcie farmakologa

5. Monitorowanie i warunki bezpieczeństwa leczenia fibrynolitycznego

6. Powikłania leczenia fibrynolitycznego

7. Wczesne i odległe wyniki leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych

8. Podsumowanie

1. Wstęp

Leczenie trombolityczne ma obecnie zastosowanie w leczeniu zakrzepicy tętnic wieńcowych, zakrzepicy tętnic mózgowych oraz w masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną. Od wielu lat leczenie trombolityczne stosuje się również u chorych z ostrym niedokrwieniem kończyn oraz zakrzepicą żył głębokich. O ile w trzech pierwszych wskazaniach leki fibrynolityczne mogą być podawane dożylnie, to w dwóch pozostałych są podawane w sposób celowany przez cewnik bezpośrednio do lub w okolicę skrzepliny. Od wielu lat jedynym dostępnym w Polsce lekiem fibrynolitycznym jest alteplaza – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (r-tPA). Jednak zarejestrowana charakterystyka produktu leczniczego nie opisuje jego podawania w leczeniu niedokrwienia kończyn.

2. Wskazania do leczenia fibrynolitycznego w chorobach tętnic i żył obwodowych

Przedmiotem tego opracowania jest przedstawienie metod stosowania rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (r-tPA) poza wskazaniami rejestracyjnymi. Wskazania i zasady stosowania tego leku zgodnie ze wskazaniami nie będą omawiane.

2.1. Ostre niedokrwienie kończyn (ONK)

Ostre niedokrwienie kończyn (ONK, ang. acute limb ischemia - ALI) i zakrzepica żył głębokich (ZŻG, deep vein thrombosis) to jednostki chorobowe z nagłym początkiem, wymagające pilnego leczenia, ponieważ mogą być przyczyną poważnych powikłań i zagrażają bezpośrednio utratą kończyny a nawet życia chorych.

ONK charakteryzuje się nagłym wstrzymaniem dopływu krwi do tkanek i wiąże się z ryzykiem utraty kończyny oraz stanowi zagrożenie dla życia pacjenta. Najczęściej ONK spowodowane jest zatorem lub zakrzepicą tętnic. Zakrzep może powstać w zmienionej miażdżycowo tętnicy, w tętniaku tętnicy obwodowej, w implantowanym uprzednio stencie lub pomoście naczyniowym), rzadziej w obrębie rozwarstwienia bądź urazu tętnicy. Wymaga postępowania diagnostycznego i wdrożenia leczenia w trybie pilnym. ONK rozpoznawane jest wówczas, jeśli czas trwania objawów jest krótszy niż 2 tygodnie.

Klasyfikacja kliniczna ostrego niedokrwienia kończyn zaproponowana przez Rutherforda (TASC II)¹, wyróżnia cztery kategorie: 1 – przeżycie kończyny nie jest bezpośrednio zagrożone,

Ila – przeżycie kończyny granicznie zagrożone, istnieje możliwość uratowania kończyny w przypadku wdrożenia szybkiego leczenia, IIb – przeżycie kończyny bezpośrednio zagrożone, wymagające natychmiastowej interwencji III – obejmuje niedokrwienie nieodwracalne. Odsetek amputacji spowodowanych ONK wynosi od 10 do 15%, a powiązana z nim śmiertelność 30-dniowa sięga 15-25%².

W przypadku niedokrwienia w kategorii Ila i IIb, rewaskularyzację należy wykonać natychmiast (w ciągu 6 godzin)^{3,4}, aby zmniejszyć ryzyko progresji do stopnia III.

Tromboliza może być także procedurą wstępną do operacji pomostowania tętniczego, jak np. ma to miejsce w przypadku zakrzepicy tętniaka tętnicy podkolanowej i naczyń podudzia.

2.2. Zakrzepica żył głębokich (ZŻG)

Zakrzepica żył głębokich w odcinku biodrowo-udowym stwarza wyjątkowe zagrożenie wystąpienia wczesnych i odległych powikłań. Najgroźniejszym wczesnym powikłaniem ZŻG jest zatorowość płucna, stanowiąca bezpośrednie zagrożenie życia. Częstość występowania zatorowości płucnej ocenia się na 50–100/100 000, a na śmiertelny zator tętnicy płucnej wykrywany podczas autopsji na 50/100 000 w ciągu roku. Wykazano, że prawie 1/3 przypadków zatorowości płucnej kończy się zgonem w ciągu pierwszych kilku godzin od chwili wystąpienia objawów. Jest to zwykle okres, w którym nie można podjąć właściwego leczenia. Natomiast w przypadkach, w których odpowiednio wcześnie postawiono właściwe rozpoznanie i rozpoczęto właściwe leczenie śmiertelność wynosiła jedynie około 7%⁵. Poważnym odległym powikłaniem zatorowości płucnej jest przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. CTEPH). Jest ono rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym powikłaniem zatorowości płucnej. Stwierdza się je u ok 4% chorych po przebytej chorobie. Kolejnym istotnym odległym powikłaniem zakrzepicy żył głębokich w odcinku biodrowo-udowym jest zespół pozakrzepowy stwierdzany u 20-30% chorych, którzy przebyli ten rodzaj zakrzepicy. Coraz większa liczba doniesień sugeruje, że zespół pozakrzepowy stwierdzany jest znacznie częściej, jeśli zakrzepica dotyczy odcinka biodrowo-udowego a chory jest leczony jedynie doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Aby zmniejszyć ryzyko wczesnych i odległych powikłań w tych przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania celowanej trombolizy⁵.

Wskazaniami do leczenia trombolitycznego w przypadku ZŻG jest:

1. Phlegmasia cerulea dolens (bolesny obrzęk siniczy kończyny),
2. ostra, proksymalna, masywna i objawowa zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych u wszystkich chorych ,
3. zakrzepica w odcinku biodrowo-udowym u młodych pacjentów z niskim ryzykiem krwawienia i wysokim ryzykiem powikłań odległych zakrzepicy, wynikających z niedrożności naczyń lub zespołu pozakrzepowego,
4. Ostra objawowa zakrzepica żyły pachowej i/lub podobojczykowej związana z zespołem górnego otworu klatki piersiowej (TOS – thoracic outlet syndrome).

3. Przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego

Tromboliza jest przeciwwskazana u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia.

Ze względu na to, że choroba nowotworowa oraz podeszły wiek nie zostały jednoznacznie określone jako czynniki wykluczające z leczenia, nie stanowią one jednoznacznego przeciwwskazania do trombolizy, ale zawsze trzeba rozważyć podwyższone ryzyko krwawienia.

Przeciwwskazania do trombolizy podzielono na bezwzględne, względne duże i małe (tabela)⁵⁶.

Tabela. Przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego ostrego niedokrwienia kończyn
Bezwzględne
Incydent naczyniowo-mózgowy (w tym TIA) w ciągu ostatnich dwóch miesięcy. Czynna skaza krwotoczna. Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego (<10 dni). Operacja neurochirurgiczna (wewnątrzczaszkowa, rdzeniowa) w ciągu ostatnich trzech miesięcy. Uraz czaszkowo-mózgowy w ciągu ostatnich trzech miesięcy. Ruchoma skrzeplina w lewym sercu Nieodwracalne niedokrwienie kończyn (ciężkie zaburzenia czucia i sztywność mięśni)
Względne duże
Resuscytacja krążeniowo-oddechowa w ciągu ostatnich 10 dni. Poważna operacja pozanaczyniowa lub uraz w ciągu ostatnich 10 dni. Biopsja w ciągu ostatnich 10 dni. Niekontrolowane nadciśnienie: ciśnienie skurczowe > 180 mmHg lub rozkurczowe > 110 mmHg. Przebicie naczyń nie poddającego się uciskowi. Guz wewnątrzczaszkowy. Niedawna operacja oka.
Względne małe
Niewydolność wątroby, zwłaszcza z koagulopatią. Ciężka niewydolność nerek. Bakteryjne zapalenie wsierdzia.

Ciąża.

Cukrzycowa krwotoczna retinopatia.

Trombocyty $<100\ 000 / \text{mm}^3$, poziom protrombiny $<50\%$.

4. Metody i technika leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych.

Leczenie zabiegowe pacjentów z ONK może obejmować chirurgiczną tromboembolektomię albo wewnątrznaczyniową przezcewnikową trombolizę celowaną (ang. catheter-directed thrombolysis - CDT) i/lub tromboaspirację. Należy wybrać technikę, która zapewni najszybsze przywrócenie przepływu tętniczego przy najmniejszym ryzyku dla pacjenta. Tromboliza przezcewnikowa może zapewnić szybkie przywrócenie ukrwienia zagrożonej kończyny, szczególnie w przypadku świeżych zmian zakrzepowych, zakrzepicy pomostów naczyniowych i zakrzepicy w stencie^{7,8}. Ogromną zaletą trombolizy jest to, że w przeciwieństwie do chirurgicznej trombektomii, która usuwa zakrzep jedynie z dużych tętnic, tromboliza powoduje lizę skrzepu zarówno w dużych, jak i małych tętnicach oraz w łożysku tętniczokapilarnym.

4.1. Sposoby leczenia trombolitycznego

1. Tromboliza farmakologiczna to podawanie leków o działaniu trombolitycznym bez użycia mechanicznych urządzeń do trombektomii i jest podzielona na następujące podkategorie:

- a) Tromboliza ogólnoustrojowa odnosi się do trombolitycznego podawania leku przez cewnik dożylny umieszczony z dala od chorej kończyny (obecnie metoda zarzucona – nie będzie omawiana w ramach niniejszego dokumentu).
- b) Tromboliza przepływowa (Flow-directed thrombolysis) odnosi się do trombolitycznego podawania leku przez cewnik dożylny umieszczony w obwodowej części niedokrwionej kończyny, z użyciem opasek uciskowych lub bez, w celu skierowania leku do układu żylnego głębokiego.
- c) Przezcewnikowa tromboliza celowana (catheter-directed thrombolysis CDT) dotyczy podawania leku trombolitycznego przez cewnik infuzyjny który jest umieszczony wewnątrz zakrzepu (w tętnicy lub żyły). Po założeniu cewnika prowadzony jest powolny wlew leku trombolitycznego do zakrzepu (przez cewnik, zwykle z wieloma otworami bocznymi np. typu Fountain). CDT wspomagane ultradźwiękami odnosi się do podawania

leków trombolitycznych przez cewnik infuzyjny, który jednocześnie emituje energię fal ultradźwiękowych do skrzepliny (np. cewnik EkoSonic; EKOS, Bothell, Waszyngton).

2. Przezskórna trombektomia mechaniczna (PMT) to stosowanie wewnątrznaczyniowych urządzeń mechanicznych, które umożliwiają się do usuwania skrzepliny poprzez fragmentację, macerację i / lub aspirację, bez podawania leku trombolitycznego (nie będzie omawiana ze względu na charakter dokumentu).

3. Farmakomechaniczna CDT (PDCT) odnosi się do rozpuszczania i usuwania skrzepliny poprzez jednoczesne stosowanie farmakologicznej CDT i PMT. PCDT obejmuje kombinację technik, w tym stosowanie cewników infuzyjnych z wieloma bocznymi otworami, technikę pulsacyjnego rozpylania płynu w skrzeplinie ręcznie lub za pomocą urządzenia (np. AngioJet Rheolytic Thrombectomy System; Medrad, Warrendale, Pensylwania) z / lub bez izolacji segmentowej (odcinkowej) przy użyciu balonów zamontowanych na cewniku (np. Trellis Peripheral Infusion System; Covidien, Mansfield, Massachusetts).

Powszechnie stosowane wspomagające techniki wewnątrznaczyniowe obejmują trombektomię aspiracyjną (użycie strzykawki do odsysania skrzepliny z żyły przez cewnik, urządzenie lub koszulkę), macerację balonową (użycie balonu do angioplastyki do maceracji lub fragmentacji skrzepliny), angioplastykę balonową i stentowanie.

4.2 Leki trombolityczne – ujęcie farmakologa:

W przeszłości jako pierwszy środek fibrynolityczny stosowano pośredni, niespecyficzny dla fibryny aktywator plazminogenu - Streptokinazę. Jej stosowanie zostało zaniechane ze względu na małą skuteczność, wzmożone ryzyko powikłań krwotocznych i silnie alergizujący charakter.

Jedynym niespecyficznym aktywatorem plazminogenu zarejestrowanym w Polsce do leczenia niedokrwienia kończyn jest Urokinaza. Obecnie jednak jest niedostępna w Polsce co mogłoby wykluczyć dużą grupę pacjentów z leczenia niedokrwienia kończyn czy zakrzepicy żyłnej metodą trombolizy.

Lekiem powszechnie dostępnym służącym do leczenia niedokrwienia mózgu, serca, i zatoru tętnicy płucnej ale nie mającym w swoim wskazaniu zatoru i zakrzepu naczyń obwodowych jest rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (r-tPA) – alteplaza. Stosowana jest powszechnie na całym świecie i znajduje się w wytycznych wielu towarzystw naukowych,

pomimo braku formalnej rejestracji. Dodatkowym argumentem za stosowaniem Alteplazy jest fakt wycofania Urokinazy z użycia m.in. w USA.

Alteplaza jest obecnie najczęściej stosowanym i co należy podkreślić jedynym dostępnym w Polsce lekiem trombolitycznym. Jest ona specyficznym dla fibryny środkiem, który preferencyjnie aktywuje plazminogen związany z fibryną (tj. związany z zakrzepem - clot-bound). Jej wyższa specyficzność wobec fibryny ma tę zaletę, że powoduje zmniejszenie układowych powikłań krwotocznych.

Jest glikoproteiną (proteazą serynową), uzyskiwaną techniką rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomików chińskich, która w działaniu jest tożsama z endogennym tkankowym aktywatorem plazminogenu (nowe leki trombolityczne tzw. III generacji mają zmodyfikowaną strukturę względem t-PA i dzięki temu zmodyfikowane właściwości farmakologiczne, np. dłuższy czas działania).⁹ Alteplaza ulega aktywacji po połączeniu z fibryną i bezpośrednio aktywuje plazminogen do plazminy trawiącej białka skrzepliny, w tym głównie fibrynę. Zakrzep jest zbudowany z monomerów fibryny usieciowanych poprzez boczne łańcuchy lizyny, które mają wysokie powinowactwo do plazminogemu. Powinowactwo alteplazy do plazminogenu związanego z fibryną warunkuje jego aktywację głównie w obrębie skrzepu i skutkuje mniejszym ryzykiem powikłań krwotocznych w porównaniu z klasycznymi lekami fibrynolitycznymi o działaniu nieswoistym dla fibryny (streptokinaza, urokinaza). Względne powinowactwo do fibryny powoduje, że alteplaza umiarkowanie zmniejsza stężenie fibrynogenu we krwi, co skutkuje niewielkim uogólnionym działaniem fibrynolitycznym. Niedobór plazminogenu i podwyższone stężenie PAI (inhibitora aktywatora plazminogenu) mogą zmniejszać działanie alteplazy.

Alteplaza to pierwszy rekombinowany aktywator plazminogenu zarejestrowany do leczenia świeżego zawału serca (1987 rok), ostrej masywnej zatorowości płucnej (1990 rok), ostrego udaru niedokrwienego mózgu (1996 rok) i przywrócenia drożności wklucia centralnego lub innych cewników naczyniowych (2001).¹⁰ Obecnie lek ten w Polsce jest zarejestrowany w pierwszych trzech wskazaniach; nie jest zarejestrowany do stosowania w ostrym niedokrwieniu kończyn (warto odnotować, że charakterystyki produktów leczniczych dla alteplazy są różne dla poszczególnych krajów UE i nie obowiązuje jeden wspólny dokument). Alteplaza jest stosowana w iniekcjach dożylnych lub dotętnicznych. Dane farmakokinetyczne pochodzą głównie z badań prowadzonych w świeżym zawałe serca, co może mieć znaczenie w przypadku innych populacji chorych, szczególnie w starszym wieku. Model

farmakokinetyczny jest dwukompartamentowy. Okres półtrwania leku jest krótki – u zdrowych ochotników wynosi jedynie 3-6 minut w fazie alfa (głównie odpowiadającej dystrybucji) i 26-40 w fazie beta (głównie odpowiadającej eliminacji).^{11,12,13} Oznacza to, że po podaniu w bolusie, stężenie alteplazy w osoczu jest praktycznie nieoznaczalne po upływie 40 minut.¹⁴ Stąd utrzymanie jej dłuższego działania wymaga podania w ciągłym wlewie dożylnym.¹⁵

Z uwagi na budowę alteplaza jest metabolizowana w wątrobie z wytworzeniem rozpuszczalnych w wodzie niskocząsteczkowych frakcji, które są następnie usuwane z moczem. Metabolizm w dużym stopniu zależy od przepływu wątrobowego, jednak brakuje informacji o następstwach tego faktu dla dawkowania alteplazy. Nitrogliceryna istotnie rozkurczając naczynia żylne i tym samym zwiększając przepływ wątrobowy może zmniejszać skuteczność działania alteplazy.¹⁶

Równoczesne stosowanie leków przeciwkrzepliwych, przeciwplatekcyjnych lub innych zwiększających ryzyko zaburzeń krzepnięcia będzie zwiększało ryzyko powikłań krwotocznych w przypadku leczenia alteplazą. Przeciwwskazania do stosowania alteplazy są zależne od wskazań do jej użycia i związane z ciężkością stanu klinicznego/rokowaniem oraz spodziewanymi korzyściami z zastosowania leczenia w kontekście możliwych działań niepożądanych oraz powikłań. Warto podkreślić, że również sposób użycia tego leku fibrynolitycznego może mieć wpływ na ograniczenia w podawaniu tj. podawanie ogólne jest bardziej niebezpieczne od CDT.

Powikłania krwotoczne są głównym działaniem niepożądanym alteplazy; ciężkie działania niepożądane, w tym objawowy krwotok śródmózgowy, są dość rzadkie (około 1%) i zależą oczywiście od dawki leku i wielu innych czynników wpływających na hemostazę. Reakcje anafilaktyczne są rzadkie (w trakcie produkcji powstają niewielkie ilości gentamycyny, która też może być przyczyną reakcji alergicznej) i najczęściej sprowadzają się do obrzęku jamy ustnej, w tym obrzęku naczynioruchowego (prawdopodobnie w mechanizmie uwolnienia kinin zależnego od plazminy), oraz hipotonii. Z reguły objawy te dobrze reagują na leczenie lekami przeciwhistaminowymi oraz glikokortykosteroidami, jednak obrzęk naczynioruchowy może zagrażać życiu i wymagać intubacji chorego. Nie są dostępne dane immunologiczne wskazujące na długotrwałe wytwarzanie przeciwciał przeciwko cząsteczce rekombinowanego ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu. Oznacza to, że lek może być wielokrotnie i bezpiecznie pod względem anafilaksji stosowany nawet w krótkich przedziałach czasu.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla preparatu Actylise®, jedyne go dostępnego produktu zawierającej alteplazę w Polsce, roztwór (po zmieszaniu całego dostępnego w fiolkach zawartych w opakowaniu proszku i rozpuszczalnika; preparaty 10, 20 i 50 mg) zawiera 1 mg alteplazy w 1 ml. Możliwe jest dalsze rozcieńczanie sterylnym roztworem soli fizjologicznej (do rozcieńczania nie należy używać wody do wstrzykiwań ani roztworów węglowodanów do wlewów, np. glukozy, ze względu na wzrost zmętnienia) maksymalnie do stężenia 0,2 mg alteplazy w 1 ml. Leku nie należy mieszać z innymi (także z heparyną) w tej samej fiolce ani w tym samym cewniku. Alteplaza ma okres trwałości 2 - 3 lata i powinna być przechowywana w warunkach chroniących przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych. Po otwarciu alteplaza może być przechowywana w temperaturze 2 - 8 ° C do maksymalnie 24 godzin.

Protokoły przezcewnikowego podawania alteplazy w zatorowości naczyń obwodowych są bardzo różne¹⁷. Stosowany różny czas trwania wlewu podtrzymującego działanie leku. Używanie mniejszych w porównaniu do większych dawek leków charakteryzuje się zbliżoną skutecznością, co dodatkowo, przy konieczności dłuższego wlewu zmniejszało ryzyko powikłań krwotocznych.

Dawkowanie Alteplazy:

Zalecana ilość rt-PA to 0,5-1,0 mg / h lub rozpoczyna się od maksymalnej dawki wlewu 0,01 mg / kg / h przez cewnik infuzyjny przez na 12-24 godziny. W trakcie podawania rt-PA można stosować wlew dożylny subterapeutycznych dawek niefrakcjonowanej heparyny z szybkością 300-500 U/h przez cewnik obwodowy, albo przez koszulkę, z pominięciem początkowego bolusa UFH. Terapeutyczny poziom aPTT powinien być osiągnięty dopiero po zakończeniu CDT.

5. Monitorowanie i warunki bezpieczeństwa leczenia fibrynolitycznego

Pacjent w trakcie procedury CDT powinien pozostawać na sali podwyższonego nadzoru celem oceny parametrów życiowych i neurologicznych kończyny. Co 4-6 godzin należy monitorować poziom fibrynogenu, ze względu na udokumentowany jego bezpośredni związek z powikłaniami krwotocznymi. Jeśli poziom fibrynogenu spadnie poniżej 150 mg/dl należy zmniejszyć wlew r-tPA o połowę, a jeśli poziom spadnie poniżej 100 mg/dl należy przerwać infuzję. Dodatkowo powinno się również co 4-6 godzin kontrolować poziom hemoglobiny, oraz w przypadku stosowania wlewu heparyny - czas częściowej trombolastyny po aktywacji

(activated partial thromboplastin time - APTT). Celem jest osiągnięcie subterapeutycznego poziomu APTT <50 sekund podczas podawania r-tPA i heparyny.

Kontrola arteriograficzna / flebograficzna leczenia trombolitycznego powinna być wykonana po 12-36 godzinach od rozpoczęcia tego leczenia. Możliwe są wówczas następujące opcje:

1. kontynuacja wlewu alteplazy i kolejna kontrola za 12-36h
2. repozycja/wymiana cewnika (tak, aby „część robocza” znalazła się w pozostałej skrzeplinie) i kolejna kontrola za 12-36h
3. zakończenie leczenia trombolitycznego i następowe leczenie przyczynowe: angioplastyka / stentowanie przyczyny zakrzepicy naczyńia bądź operacja klasyczna usuwająca tę przyczynę (oraz usunięcie dostępu naczyniowego)
4. zakończenie leczenia i usunięcie dostępu naczyniowego

Procedura rzadko wymaga kontynuacji powyżej 48 godzin, maksymalnie do 72 h. Po tym czasie infuzja musi zostać przerwana, a cewnik jest usunięty. Całkowita dawka rt-PA nie powinna przekroczyć 100 mg¹⁸.

Po zakończeniu CDT i usunięciu dostępu stosuje się ręczny ucisk bądź systemy zamykające w celu uzyskania hemostazy, po czym chory pozostaje unieruchomiony w łóżku przez 6-24 godziny. Leczenie przeciwzakrzepowe na poziomie terapeutycznym wznawia się w ciągu 2 godzin po uzyskaniu hemostazy. Jeśli w trakcie CDT stosowano UFH, nie podaje się bolusa. U chorych otrzymujących LMWH kontynuuje się dotychczasowy schemat terapii. Antagonistów witaminy K lub DOAC (w zależności od wskazań) podaje się w tym samym dniu, co usunięcie koszulki.

6. Powikłania leczenia fibrynolitycznego

Głównym powikłaniem jakie może wystąpić po podaniu trombolitycznego jest krwawienie które może skutkować przerwaniem terapii. Krwawienia występują w 13%-30% przypadków, w tym najgroźniejsze krwawienie wewnątrzczaszkowe w 0,4%-2,3%¹⁹. W przypadku ciężkich powikłań krwotocznych stosuje się przetoczenie preparatów krwi, krioprecypitatu, świeżo mrożonego osocza i płytki krwi oraz leki przeciwfibrynolityczne (kwas traneksamowy).

7. Wczesne i odległe wyniki leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych

W przypadku ONK w stopniu IIa, CDT ma przewagę nad leczeniem chirurgicznym^{20,21}. W ostatnim czasie, również w przypadku kategorii IIb stosowana jest terapia

wewnątrznaczyniowa obejmująca oprócz trombolizy miejscowej, przezskórną trombektomię mechaniczną (ang. percutaneous mechanical thrombectomy - PMT). Takie postępowanie daje zbliżone rezultaty rewaskularyzacji z jednocześnie niższym wskaźnikiem śmiertelności 30-dniowej w porównaniu z operacją otwartą^{22,23,24}.

8. Podsumowanie:

Alteplaza jest nowoczesnym, skutecznym lekiem trombolitycznym i powinna być stosowana w leczeniu miejscowym zakrzepicy żyłnej i tętniczej.

Ze względu na brak powyższego wskazania w charakterystyce produktu leczniczego, do zastosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi konieczne jest uzyskanie odrębnej zgody chorego.

¹ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy J A et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2007; 33: S1–S75

² Patel NH, Krishnamurthy VN, Kim S et al. Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute lower-extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 3–15

³ Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FGR, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RAG, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e726–e779

⁴ Fluck F, Augustin A, Bley T et al. Current Treatment Options in Acute Limb Ischemia. *Fortschr Röntgenstr* 2020; 192: 319–326

⁵ Głowiczki P. (red.): *Choroby żył i układu limfatycznego*. Medipage, Warszawa 2020

⁶ Marquis-Gravel G, Tremblay-Gravel M, Levesque J, Genereux P, Schampaert E, Palisaitis D, et al. Ultrasound guidance versus coronary angiography: a randomized controlled trial and a meta-analysis. *J Intervent Cardiol* 2018;31:496 - 503.

⁶ Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion, a consensus document. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S337e49.

⁷ Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, et al. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg*. 1996;172:105–12

⁸ Bjorck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Goncalves FB, Cochennec F, Hincgliffe R, Jongkind V, Koelmay MJW, Menyhei G, Svetlikov AV, Tshomba Y, Van Den Berg JC. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020 Feb;59(2):173-218

⁹ Actylise. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.boehringer-ingenelheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/actilyse_20_chpl2019.pdf dostęp: 15.10.2020.

¹⁰ Acheampong P, Ford G.A. Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2012; 8: 271-281.

¹¹ Tanswell P, Seifried E, Su PC i wsp. Pharmacokinetics and systemic effects of tissue-type plasminogen activator in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 155-162.

¹² Verstraete M, Bounameaux H, De Cock F i wsp. Pharmacokinetics and systematic fibrinolytic effects of recombinant human tissue-type plasminogen activator (rt- PA) in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 506-512.

-
- ¹³ Nilsson T, Wallen P, Mellbring G. In vivo metabolism of human tissue-type plasminogen activator. *Scand J Haematol* 1984; 33: 49-53.
- ¹⁴ Kane I, Sandercock P. Alteplase: thrombolysis for acute ischemic stroke. *Therapy* 2005; 2: 709-716.
- ¹⁵ Tanswell P, Seifried E, Stang E, Krause J. Pharmacokinetics and hepatic catabolism of tissue-type plasminogen activator. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 1310-1319.
- ¹⁶ Romeo F, Rosano GMC, Martuscelli E i wsp. Concurrent nitroglycerin administration reduces the efficacy of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Am Heart J* 1995; 130: 692-7.
- ¹⁷ Ebben WP, Jongkind V, Wisselink W i wsp. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57: 667-675.
- Harm P Ebben 1, Vincent Jongkind 1, Willem Wisselink 1, Arjan W J Hoksbergen 1, Kak K Yeung 2
- ¹⁸ Giannakalis S et al. Thrombolysis in peripheral artery disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Apr; 11(4): 125-132.
- ¹⁹ Grip O, Kuoppala M, Acosta S, Wanhainen A, Akeson J, Bjorck M. Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion. *Br J Surg* 2014;101:1105e12.
- ²⁰ Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Tsetis D et al. Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Catheter-Directed Intra-Arterial Thrombolysis and Mechanical Thrombectomy for Acute Lower-Limb Ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 1123-1136
- ²¹ Kessel D O, Berridge D C, Robertson I. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 78: 988-1020
- ²² Hage A, McDevitt J, Chick J et al. Acute Limb Ischemia Therapies: When and How to Treat Endovascularly. *Semin Intervent Radiol* 2019; 35: 453-460
- ²³ Valle JA, Waldo SW. Current Endovascular Management of Acute Limb Ischemia. *Interventional Cardiology Clinics* 2017; 6: 189-196
- ²⁴ Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, Hoksbergen AWJ, Yeung KK. Catheter directed thrombolysis protocols for peripheral arterial occlusions: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57:667e75