

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS
EKSTREMALIOSIOS MEDICINOS KATEDRA

TOMAS TALUNTIS

**PACIENTŲ, KURIEMS SKUBIOSIOS PAGALBOS SKYRIUJE
YRA AKTYVUOJAMAS TROMBOLIZĖS PROTOKOLAS
ĮTARIANT ŪMINĮ IŠEMINĮ INSULTĄ, LOGISTIKOS TYRIMAS**

Magistrantūros studijų programos Medicina baigiamasis darbas

Darbo vadovas: prof. dr. Dinas Vaitkaitis

KAUNAS, 2017

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	4
PADĖKA	5
INTERESŲ KONFLIKTAS	5
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS	5
SANTRUMPOS	6
SĄVOKŲ ŽODYNĖLIS	7
ĮVADAS	8
DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
2. TYRIMO METODIKA	13
3. REZULTATAI.....	14
3.1 Pacientų logistikos ir tyrimų duomenys iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios	14
3.2 Sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios laiko sąsajos su pacientų, kuriems SPS buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, logistikos rodikliais ir klinikinių tyrimų duomenimis	18
4. REZULTATŲ APTARIMAS	19
IŠVADOS	22
LITERATŪROS SĄRAŠAS	23
Priedas Nr. 1	27
Priedas Nr. 2	28

Tomas Taluntis „Pacientų, kuriems Skubiosios pagalbos skyriuje yra aktyvuojamas trombolizės protokolas įtariant ūminį išeminį insultą, logistikos tyrimas“.

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas – ištirti pacientų, kuriems Skubiosios pagalbos skyriuje buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, įtariant ūminį išeminį insultą, logistikos rodiklius ir tyrimų duomenis bei laiko trukmę iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios.

Uždaviniai:

1. Išanalizuoti pacientų, kuriems SPS yra aktyvuotas trombolizės protokolas, įtariant ūminį išeminį GSI, logistikos rodiklius ir tyrimų duomenis iki sisteminės IVT gydymo pradžios.
2. Nustatyti vidutinę laiko trukmę nuo atvykimo į SPS iki sisteminės IVT gydymo pradžios.
3. Nustatyti sisteminės IVT gydymo pradžios laiko sąsajas su pacientų, kuriems SPS buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, logistikos rodikliais ir klinikinių tyrimų duomenimis.

Metodai: pacientų, kuriems buvo aktyvuotas trombolizės protokolas 2015 m. LSMUL KK SPS retrospektyvinė duomenų analizė.

Tyrimo dalyviai: tyrimui atlikti buvo pasirinkta LSMUL SPS pacientų duomenys, kuriems yra aktyvuojamas trombolizės protokolas įtariant ūminį išeminį GSI. Duomenys buvo surinkti apie 141 pacientą, kurių amžiaus vidurkis - 75 metai.

Tyrimo rezultatai: Vidutinis laikas nuo atvykimo į SPS iki gydymo pradžios – $62,6 \pm 31,9$ min, o vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios buvo $155,0 \pm 52,2$ min. Buvo gautas statistiškai reikšmingas teigiamas ryšys tarp laiko nuo atvykimo į SPS iki gydymo pradžios, ir laiko nuo atvykimo į SPS iki kraujo krešumo tyrimo paėmimo ($p < 0,05$) bei laiko nuo atvykimo į SPS iki KT tyrimo atlikimo ($p < 0,05$).

Išvados:

1. LSMUL KK SPS 2015 m. gydytų pacientų, kuriems aktyvuotas trombolizės protokolas įtariant išeminį GSI, pagrindiniai logistikos ir tyrimų duomenys iki sisteminės IVT gydymo pradžios:
 - 1.1 Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki IVT pradžios buvo 155 min.
 - 1.2 Pusei atvykusių pacientų į SPS IVT pradėta mažiau nei per valandą.
 - 1.3 75 % pacientų KT tyrimas atliktas greičiau nei per 35 min. nuo atvykimo į SPS.
 - 1.4 Daugiau, nei pusė IVT gydytų pacientų buvo sunkios būklės.
2. Nustatytas vidutinis laikas nuo atvykimo į SPS iki sisteminės IVT gydymo pradžios – 62,6 min.
3. Nustatytos statistiškai reikšmingos sąsajos tarp laiko nuo atvykimo į SPS iki gydymo pradžios, ir laiko nuo atvykimo į SPS iki kraujo krešumo tyrimo paėmimo bei nuo atvykimo į SPS iki KT tyrimo atlikimo.

SUMMARY

Aim: to evaluate the data of logistics, patient work-up and time to the start of systemic intravenous thrombolytic (IV-rtPA) therapy of the patients to whom Thrombolysis protocol was activated in the Emergency department (ED) due to suspected acute ischemic stroke.

Objectives:

1. To analyze the data of logistics, patient work-up and time to from to the start of IV-rtPA therapy for the patients with suspected acute ischemic stroke.
2. To discover the mean time from patients' arrival to the ED to the beginning of IV-rtPA therapy (door-to-needle time).
3. To determine the relationship between the time to the start of IV-rtPA treatment, logistic parameters and work-up steps for the patients treated according to the Thrombolysis protocol.

Methods: all data were collected retrospectively from the medical records of the patients who were admitted to the ED of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) Kaunas Clinics and were managed by activating Thrombolysis protocol.

Participants of the study: this study included data of the patients who were admitted to the ED of the Hospital of LUHS Kaunas Clinics and treated with IV-rtPA. Data of 141 patient were collected, mean age of the patients was 75 years.

Results: mean door-to-needle time was $62,6 \pm 31,9$ min, mean time from the onset of symptoms to the start of IV-rtPA therapy (onset-to-needle time) was $155,0 \pm 52,2$ min. Furthermore, there was a statistically significant positive correlation between the arrival to the ED time and time to the collection of blood specimen for coagulation testing ($p < 0,05$) and between the arrival time and time to the CT scan performance ($p < 0,05$).

Conclusion:

1. The basic results of the logistics and clinical work-up until the start of IV-rtPA therapy:
 - 1.1 Mean onset-to-needle time was 155 min.
 - 1.2 Half of the patients who arrived to the ED IV-rtPA treatment was initiated within less than 1 h.
 - 1.3 To 75 percent of the patients CT scan was performed faster than in 35 min from the admission.
 - 1.4 More than half of the patients that underwent IV-rtPA treatment were in a critical condition.
2. Mean door-to-needle time was 62,6 min.
3. A statistically significant relationship between the arrival to the ED time and time to the collection of blood specimen for coagulation testing and between the arrival time and time to the CT scan performance was found.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju moksliniam darbo vadovui prof. dr. Dinui Vaitkaičiui už vertingas mokslines konsultacijas, už patarimus, pastabas, pasiūlymus bei nuolatinį skatinimą tobulėti.

INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

LSMU Bioetikos centras 2016-06-10, Nr. BEC-MF-491, suteikia leidimą atlikti tyrimą (žr. 1 priedą).

SANTRUMPOS

ADTL – aktyvinto dalinio tromboplastino laikas

AKS – arterinis kraujospūdis

GMP – greitoji medicinos pagalba

GSI – Galvos smegenų insultas

IQR – 25 % ir 75 % kvartiliai

IVT – intraveninė trombolizė

KD – kvėpavimo dažnis

KT – kompiuterinė tomografija

NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė

SN – standartinis nuokrypis

SPA – protrombino komplekso aktyvumas

SPS – skubiosios pagalbos skyrius

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

TNS – tarptautinis normalizuotas santykis

SĄVOKŲ ŽODYNĖLIS

- Galvos smegenų infarktas (išeminis insultas) – ūminis židininis išeminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, pasireiškiantis židininiais neurologiniais simptomais, kurie išlieka ilgiau kaip 24 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios [1,2].
- Intraveninė trombolizė – specializuotas gydymas, kurio tikslas yra atkurti sutrikusią kraujotaką išemijos zonoje, ištirpinant arba mechaniškai pašalinant trombą arba embolą, ir taip sumažinti galvos smegenų audinio negrįžtamo pažeidimo tūrį [1,2].

IVADAS

Galvos smegenų insultas (GSI) yra vienas iš pagrindinių sergamumo, mirtingumo ir invalidumo priežasčių. Galvos smegenų infarktas (išeminis GSI) apibrėžiamas, kaip ūminis židininis išeminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, pasireiškiantis židininiais neurologiniais simptomais, kurie išlieka ilgiau kaip 24 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios. Kiekvienais metais ūminio išeminio insulto liga suserga apie 1 000000 žmonių [1]. 2015 metais Lietuvoje užregistruoti net 21007 insulto susirgimo atvejai [3].

Išeminis GSI kraujotakos sutrikimas yra būklė, reikalaujanti kuo skubescio ir adekvatesnio gydymo. Labiausiai prieinamas ir reikalaujantis mažiausių laiko sąnaudų bei investicijų, neurovizualinis tyrimas, kurio pagalba diagnozuojamas išeminis insultas yra nekontrastinis galvos smegenų kompiuterinis tyrimas – KT [1]. Įtarus insultą, siekiama kuo greičiau diferencijuoti diagnozę ir nustatius ūminio išeminio GSI sutrikimą, kaip įmanoma greičiau pradėti specifinį gydymą, tikintis kuo didesnės gydymo naudos. Rekomenduojama gydymą pradėti ne vėliau nei 3-4,5 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios [4].

Nustačius ūminio išeminio GSI sutrikimo diagnozę, taikomas specializuotas gydymas – trombolizė [1]. Intraveninė trombolizė rekomenduojama, kaip pirmo pasirinkimo gydymo būdas išeminio insulto metu [2]. Šio gydymo tikslas – atkurti sutrikusią kraujotaką išemijos zonoje, ištirpinant arba mechaniškai pašalinant trombą arba embolą, ir taip sumažinti galvos smegenų audinio negrįžtamo pažeidimo tūrį. Tik atsiradus simptomams šis gydymas turi būti kaip įmanoma greičiau pradėtas siekiant kuo geresnių gydymo rezultatų [1].

Skubiosios pagalbos skyriuje yra aktyvuojamas trombolizės protokolas laiku įtariant ūminį išeminį insultą. Svarbu nustatyti laiko trukmę nuo pirmųjų simptomų pradžios iki trombolizės aktyvavimo, norint išvengti sisteminės IVT gydymo komplikacijų, kurių dažnis didėja ilgėjant laikui nuo simptomų atsiradimo pradžios [2].

Šio darbo *tikslas* yra ištirti pacientų, kuriems Skubiosios pagalbos skyriuje buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, įtariant ūminį išeminį insultą, logistikos rodiklius ir tyrimų duomenis bei laiko trukmę iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios.

DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas – ištirti pacientų, kuriems Skubiosios pagalbos skyriuje buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, įtariant ūminį išeminį insultą, logistikos rodiklius ir tyrimų duomenis bei laiko trukmę iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios.

Tyrimo uždaviniai:

1. Išanalizuoti pacientų, kuriems SPS yra aktyvuotas trombolizės protokolas, įtariant ūminį išeminį insultą, logistikos rodiklius ir tyrimų duomenis iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios.
2. Nustatyti vidutinę laiko trukmę nuo atvykimo į SPS iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios.
3. Nustatyti sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios laiko sąsajas su pacientų, kuriems SPS buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, logistikos rodikliais ir klinikinių tyrimų duomenimis.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Smegenų infarktas (smegenų išeminis insultas), tai ūminis išeminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, pasireiškiantis židininiais neurologiniais simptomais, kurie išlieka ilgiau kaip 24 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios. Lietuvoje 2015 metais užregistruoti 21007 insulto susirgimo atvejai, vidutinis pacientų gulėjimo laikas gydymo stacionare yra net 22,7 paros [3]. 2015 metų duomenimis Lietuvoje nuo insulto mirė 3619 žmogus, o insulto mirtingumas siekia net 128,3 mirusiųjų 100000 gyventojų per metus [5]. Todėl insultas Lietuvoje užima 6 vietą pagal mirčių skaičių tarp dažniausiai pasitaikančių mirčių priežasčių tiek tarp moterų tiek tarp vyrų. Pasaulyje insultas užima antrą vietą tarp labiausiai paplitusių mirties priežasčių, bei trečią vietą kaip liga, kuri sukelia daugiausiai negalių [6]. Taip pat insultas reikalauja didelių finansinių išteklių, nes tik maždaug 20 % po insulto išgyvenusių žmonių, lieka visiškai savarankiški, o kitiems reikalinga atitinkama specializuota priežiūra bei dideli ekonominiai resursai [1]. Tai patvirtina JAV ir Švedijoje atlikti tyrimai [7], kurie atskleidė, kad dėl insulto sukeltų negalių JAV patyrė nuostolių apie 30 milijardų JAV dolerių per metus, Švedija – 1,9 milijardų JAV dolerių.

Smegenų insultą galima skirstyti į dvi grupes – į išeminį arba hemoraginį [8]. Pasaulyje vidutiniškai išeminis galvos smegenų insultas sudaro 68 %, o likusią dalį 32 % - hemoraginis [2]. Išeminis galvos smegenų sutrikimas kitaip dar vadinamas smegenų infarktas. Smegenų infarktą pagal atsiradimo mechanizmą galima suskirstyti į tris pagrindines grupes: trombozę, embolizaciją bei sisteminę smegenų hipoperfuziją [9]. Dažniausiai vyrauja šie du mechanizmai – trombozė arba embolizacija, kurių metu užkemšamos intrakranijinės arterijos [10]. Taip pat, galimas ir galvos smegenų venų arba veninių ančių infarktas, kitaip dar vadinamas veninis smegenų infarktas, tačiau jis būna dažniausiai hemoraginis [9]. Taip pat išskiriamas praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP). PSIP tai ūminis židininis galvos smegenų ar akies tinklainės kraujotakos sutrikimas pasireiškiantis židininiais neurologiniais simptomais, kurie visiškai išnyksta greičiau nei per 24 val. nuo jų atsiradimo pradžios [11]. Tačiau šį apibrėžimą siūloma keisti ir mažinti laiką iki 1 val. [12].

Ūminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas yra būklė, reikalaujanti adekvačių veiksmų ir kuo įmanoma skubesnės diagnostikos bei gydymo [12]. Insulto gydymas skirstomas į specifinį arba nespecifinį. Visiems pacientams, kuriuos ištiko ūminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, kai nėra aiškus atsiradimo pobūdis, nėra sąlygų arba yra kontraindikacijų taikyti specializuotą gydymą yra taikomas nespecifinis gydymas [13].

Nustačius ūminio išeminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo diagnozę, taikomas specializuotas gydymas – trombolizė [1]. Trombolizės tikslas – atkurti sutrikusią kraujotaką išemijos zonoje, ištirpinant arba mechaniškai pašalinant trombą arba embolą, ir taip sumažinti galvos smegenų audinio negrįžtamo pažeidimo tūrį. Atkurti kraujotaką galima dviem būdais:

- 1) į sisteminę kraujotaką – į veną leidžiant krešulius tirpdantį vaistą (intraveninė sisteminė trombolizė);
- 2) mechaniniu būdu naudojant specialią įrangą (mechaninė trombektomija arba mechaninė trombolizė).

Svarbu įvertinti trombolizės kontraindikacijas: kraujospūdis turi būti mažesnis nei 185/110 mmHg prieš IVT bei trombolizės metų ir 24 val. po trombolizės - mažesnis nei 180/105 mmHg. Insultas turi būti ne hemoraginis ir išeminė zona turi užimti mažiau nei 33 % galvos smegenų tūrio.

Lietuvoje šiuo metu išeminio insulto gydymui intravenine trombolize naudojamas intraveninis vaistas, kuris yra rekombinacinis žmogaus audinių plazminogeno aktyvatorius (angl. *recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA*) – alteplazė (*Actilyse*) [14]. Svarbu yra nustatyti insulto tipą, nes intraveninė trombolizė gali būti taikoma gydant tik smegenų išeminius insultus, atsiradusius dėl arterijos okliuzijos, nes trombolitikas kraujavimo metu yra kontraindikuotinas [1].

Galvos smegenų neurovizualiniai tyrimai yra labai svarbūs diferencijuojant išeminį insultą nuo kitų susirgimų [7]. Kol kas labiausiai prieinamas ir reikalaujantis mažiausių laiko sąnaudų bei investicijų atsižvelgiant į naudos ir žalos santykį, yra nekontrastinis galvos smegenų kompiuterinis tyrimas – KT [15]. Šio tyrimo pagalba galima diferencijuoti insultą, atskirti išeminį nuo hemoraginio bei tyrimo pagalba atmesti būklės galinčias priminti insultą [9]. Šis tyrimas turi ir privalumų ir trūkumų. Pagrindinis galvos smegenų KT privalumas, tai maža jo trukmė ir didelis prieinamumas. Tačiau pagrindinis trūkumas, kad šiuo tyrimu negalima įvertinti galvos smegenų kraujotakos, kraujagyslių būklės, o tai padėtų nuspręsti gydymo pasirinkimą [8].

Šiam trūkumui sumažinti papildomai gali būti atliekamas galvos smegenų KT-angiografija ir galvos smegenų perfuzija. Todėl, kad galvos smegenų KT angiografija leidžia įvertinti smegenų arterijų būklę bei nustatyti okliuzijos vietą [9]. Tačiau metodo trūkumas yra kontrastinės medžiagos naudojimas bei galimi artefaktai, kurie apsunkintų diagnostiką [9]. Šis tyrimas reikalauja daugiau laiko, specializuotos technikos, bei yra brangesnis [16]. Galvos smegenų audinio kraujotaką galima įvertinti Galvos smegenų KT perfuzijos tyrimo pagalba [15]. Galvos smegenų KT perfuzijos derinimas su galvos smegenų KT angiografija leidžia pakankamai tiksliai įvertinti išemijos zonos ir penumbros dydį bei padeda apsispręsti dėl trombolizės taikymo galimybės [16]. Ankščiau minėtų diagnostinių tyrimų rezultatai yra labai vertingi, kai dėl insulto diagnozės kyla abejonių.

Anksčiausiai galvos smegenų išeminiai pakitimai matomi taikant specialius režimus (difuziją) galvos smegenų magnetinio rezonansinio tyrimo (MRT) pagalba [1]. Šis MRT režimas leidžia išskirti galvos smegenų zonas, kuriose kraujotaka ženkliai sumažėja. Tyrimai rodo, kad šiose zonose beveik visada susiformuoja išeminiai negrįžtami pakitimai, kurie yra matomi pakartotinių tyrimų metu [17], tačiau, kitų tyrimų duomenimis net penktadaliui pacientų gali būti grįžtami pakitimai. Tai turi didelę praktinę reikšmę gydymo parinkimui bei trombolizės taikymui [18]. Taigi MRT turi didelį trūkumą –

didelės laiko sąnaudos, ypač jei lyginsime su galvos smegenų KT tyrimo atlikimo trukme, taip pat yra ribotas MRT prieinamumas [13]. Kol kas nėra aišku, esant vienodoms galimybėms, kuris tyrimo metodas turi būti pasirenkamas pirmiausia, tačiau dauguma autorių sutinka, kad norint atlikti IVT, MRT nėra būtinas [13].

Didžiausia specifinio gydymo nauda bus, kai pacientas gaus gydymą per trumpiausią laiką nuo simptomų atsiradimo pradžios [19]. Rekomenduojama gydymą pradėti ne vėliau nei per 4,5 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios [4]. Siekiant kuo geresnių gydymo rezultatų, dabartinės gairės rekomenduoja trombolitiką skirti per mažiau nei 60 min nuo atvykimo į SPS [13]. Taip pat gairėse rekomenduojama [13]:

- paciento vertinimą atlikti iki 10-os minutės nuo atvykimo į SPS;
- insulto ar neurologinį vertinimą atlikti iki 15-os minutės nuo atvykimo į SPS;
- KT ar MRT tyrimo atlikimas iki 25-os minutės nuo atvykimo į SPS;
- gautų duomenų interpretavimas iki 45-os minutės nuo atvykimo į SPS.

Norint išvengti vėlavimo, padeda žinojimas, kad laikas turi stiprų ryšį su smegenų negrįžtamo pažeidimo tūriu (angl. „time is brain“), taigi, kuo greičiau bus pradėtas gydymas intraveniniais vaistais (*Ateplaze*) nuo simptomų atsiradimo pradžios, tuo didesnė tikimybė, kad jis bus naudingas [20]. Tai pat tyrimai parode, kad su kiekviena sugaišta papildoma 15 minute iki *Ateplazės* suleidimo, 3 – 4 % didėja tikimybė nevaikščioti baigus stacionarinį gydymą, taip pat 4 % vis didėja tikimybė mirti bei 4 % daugėja hemoraginių komplikacijų tikimybė [21].

Intraveninė trombolizė pasaulyje taikoma tik 2-10 % pacientų, to pagrindinė priežastis yra mažas terapinis langas [21]. Todėl, norint taikyti didesnei daliai pacientų, ištiktų išeminio insulto, reikia trumpinti ligonių atvykimo laiką į SPS, taip pat laiką nuo atvykimo iki gydymo pradžios [22]. Ilgesnio laiko nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į SPS dažniausia priežastis yra laiku nepastebėti insulto požymiai, tai patvirtina ir Lietuvoje atlikti tyrimai apie insulto požymių žinojimą bei paplitimą visuomenėje [23]. Kita priežastis – sugaištas laikas dėl konsultavimosi su šeimos nariais, šeimos gydytojais ar kitais asmenimis, tačiau ne skambinimas specializuotai pagalbai – GMP, ar tiesioginis vykimas į gydymo įstaigą, kuri teikia specializuotą insulto gydymo pagalbą [24]. Taigi, paprastai į gydymo įstaigą greičiau patenka pacientai, kurie susirgo viešoje vietoje arba neteko sąmonės [25].

Dažniausia klinikinio vėlavimo priežastis yra KT tyrimo atlikimo laukimas, tačiau šis tyrimas yra būtinas visiems pacientams, norint diagnozuoti išeminį insultą. Kita svarbi klinikinio vėlavimo priežastis - ilgas kraujo krešumo tyrimo rezultatų laukimo laikas [26]. Nors seniau buvo manoma, kad visiems pacientams yra būtina nustatyti kraujo krešėjimo rodiklius prieš pradedant gydymą, tačiau dabar ši nuomonė pasikeitė ir rekomenduojama tik tiems pacientams, kurie neseniai naudojo antikoagulantus [27]. Tačiau reikia nepamiršti, kad šių tyrimų pagalba galima atmesti retus susirgimus susijusius su kraujavimo diateze [25]. Greiti insulto vertinimo protokolai, sumažina sugaištą laiką bei

leidžia greičiau pradėti gydymą [22]. Todėl jų pagalba rezultatai būna geresni. Siūloma naudoti tris klausimus [13], kurių pagalba galima įvertinti ar pacientams reikalinga atlikti kraujo krešėjimo tyrimus:

- 1) Ar pacientas vartoja geriamuosius antikoagulantus?
- 2) Ar pacientas vartoja hepariną ar MMMH (mažos molekulinės masės hepariną)?
- 3) Ar pacientui atliekama hemodializė?

Nagrinėjant 2006 metais atlikto tyrimo duomenis [28], 299 pacientų, kurie į visus klausimus atsakė „ne“, protrombino laikas (SPA) ir dalinis aktyvuotas tromboplastino laikas (ADTL) buvo normalus, tai rodo 100% klausimų patikimumą. Tyrimo autoriai pateikė išvadą, kad šių trijų paprastų klausimų pagalba galima pradėti greičiau gydymą *ateplaze* atrinktiems pacientams [28]. Tačiau, pacientams, apie kuriuos turima nepakankamai informacijos, negali būti pradėtas IVT gydymas, kol nebus gauti ADTL ir SPA tyrimų rezultatai [13].

Mokslininkų atliktuose tyrimuose, dažniausiai laiko trukmė nuo pirmųjų simptomų pradžios iki trombolizės aktyvavimo, analizuojama retrospektyviai peržiūrint pacientų, kuriems buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, ligos istorijas [10]. Dėl to, šiame darbe taip pat buvo nuspręsta surinkti duomenis retrospektyviai, analizuojant medicininę dokumentaciją – gydymo stacionare ligos istorijas.

2. TYRIMO METODIKA

Atlikta pacientų, kuriems buvo aktyvuotas trombolizės protokolas 2015 m. LSMUL KK SPS retrospektyvinė duomenų analizė.

Į tyrimą įtraukti visi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Skubiosios pagalbos skyriuje 2015 metais gydyti pacientai, kuriems buvo aktyvuotas trombolizės protokolas.

Duomenys rinkti retrospektyviai, naudojant medicininę dokumentaciją: iš gydymo stacionare ligos istorijų (**forma Nr.003/a**) buvo surinkti ir vertinti demografiniai duomenys (amžius, lytis), atvykimo data ir laikas, hospitalizavimo data ir laikas, gydymo baigtis. Iš formos „**standartinė pacientų ištyrimo forma, kuriems numatoma atlikti intraveninę trombolizę**“ – simptomų atsiradimo laikas, sprendimas dėl intraveninės trombolizės taikymo laikas. Iš **formos Nr027/a** KD, SpO₂, ŠSD, sistolinis ir diastolinis AKS, sąmonė pagal Glasgou komų skalę balais, Gliukozės koncentracija kraujyje. „**Nacionalinio sveikatos instituto (National Institutes of Health) insulto skalė**“ – balų suma prieš IVT; **galvos smegenų KT tyrimo duomenys** – tyrimo data ir laikas; **kraujo krešumo tyrimo duomenys** – kraujo paėmimo data, Aktyvinto dalinio tromboplastino laikas (ADTL),

Protrombino komplekso tyrimas (SPA), SPA laikas, SPA aktyvumas, Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS); **Greitosios medicinos pagalbos kvietimo kortelės (forma Nr.110/a) duomenys** (priėmimo laikas, perdavimo laikas, išvykimo laikas, atvykimo laikas, transportavimo laikas, pristatymo į ligoninę laikas, įvykio vietos adresas, KD, SpO₂, ŠSD, sistolinis ir diastolinis AKS, sąmonė pagal Glasgow komų skalę balais, Gliukozės koncentracija kraujyje).

Duomenys buvo apdoroti „Microsoft Excel 2010 for Windows“ programa. Naudota aprašomoji statistika. Surinkti duomenys buvo sukaupiti duomenų bazėje. Statistinė analizė atlikta programos SPSS 23.0 paketu. Analizuojant duomenis buvo skaičiuojamos aprašomosios statistikos, tikrinamos statistinės hipotezės apie skirtumus tarp vidurkių dažnumų bei požymių tarpusavio priklausomumo. Tikrinant statistines hipotezes, reikšmingumo lygmuo pasirinktas 0,05. Kiekybinių kintamųjų skirstiniai įvertinti naudojant Kolmogorovo – Smirnov ir Shapiro - Wilks testą (žr. 2 priedą). Ryšiai tarp požymių buvo vertinami Spearmano ranginės koreliacijos koeficientais.

3. REZULTATAI

3.1 Pacientų logistikos ir tyrimų duomenys iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios

Atliekant tyrimą, buvo surinkti duomenys apie 141 pacientus, kuriems buvo aktyvuotas trombolizės protokolai Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Skubiosios pagalbos skyriuje nuo 2015 m. pradžios iki 2016 m. Tiriamųjų amžiaus vidurkis $75,1 \pm 10,67$ m., mediana (IQR) 76 (69–83), iš kurių jauniausias pacientas – 45 m., o vyriausias – 95 m. Tyrime dalyvavusių pacientų 42,6 % buvo vyrai ($n=60$), 57,4 % – moterys ($n=81$). Į tyrimą įtrauktų pacientų duomenys pateikiami 1 lentelėje. Insulto sunkumo laipsnis buvo vertintas NIHSS balais. Pacientų prieš IVT NIHSS balų vidurkis $11,6 \pm 5,1$, IQR 11 (7–16). Šie rezultatai rodo, kad daugiau, nei pusė atvykusių pacientų buvo sunkios būklės.

56,3 % tiriamųjų atvykę iš Kauno miesto, 39,6 % iš kitų Lietuvos miestų, 4,3 % atvykimo vieta nežinoma. 73,0 % atlikta trombolizė, 21,4 % atlikta ir trombolizė, ir trombektomija, o 7,1 % pacientų buvo taikyta tik trombektomija. Į galutinę duomenų analizę neįtraukti pacientai, kuriems buvo taikyta tik trombektomija ($n=9$).

Nustatytas vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki atvykimo į ligoninę – $101,5 \pm 59,7$ min., nuo atvykimo iki gydymo pradžios – $62,6 \pm 31,9$ min. Taip pat nustatytas vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki gydymo pradžios – $155,0 \pm 52,2$ min. Išsamesni gydymo logistikos rodikliai pateikiami 2 lentelėje.

1 lentelė. Tyrimo dalyvių demografiniai ir klinikiniai rodikliai

Rodiklis			Rezultatas
Amžius, metai	Vidurkis $\pm$ SN		75,1 $\pm$ 10,67
	IQR		76 (69–83)
Lytis, vyrai	%		42,6
Neurologinis deficitas atvykus pagal NIHSS, balai	Vidurkis $\pm$ SN		11,8 $\pm$ 5,03
	IQR		11 (7–16)
Mirštamumas, mirė	%		24,1
Atvykimo vieta, Kaunas	%		56,3
Gydymas	Trombolizė	%	73,0
	Trombolizė ir Trombektomija	%	19,9
	Trombektomija	%	7,1

Išanalizavus gautus duomenis, galima daryti keletą išvalgų. Pirmiausia, 22 % pacientų IVT buvo atlikta viršijant tyrimo pradžioje oficialiai patvirtintą terapinį langą (4,5 val.). Kita išvalga, kad tik 6,9 % pacientams laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios buvo 30 min. ir mažiau, ir tik pusei pacientų IVT pradėta per valandą (rekomenduotas „auksinis“ laikas). Tik 6 % pacientų IVT atlikta per 90 min. nuo simptomų atsiradimo pradžios – per laiką, kai IVT yra efektyviausia.

2 lentelė. Pacientų, kuriems aktyvuotas intraveninis trombolizės protokolai, gydymo logistikos rodikliai

Rodiklis			Rezultatas
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į ligoninę, min.		Vidurkis $\pm$ SN	101,5 $\pm$ 59,7
Laikas nuo atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios, min.		Vidurkis $\pm$ SN	62,6 $\pm$ 31,9
Laikas nuo simptomų pradžios iki gydymo pradžios, min.		Vidurkis $\pm$ SN	155,0 $\pm$ 52,2
Laikas nuo atvykimo į ligoninę iki KT atlikimo pradžios, min.		Vidurkis $\pm$ SN	18,9 $\pm$ 21,5
<i>Dalis pacientų, kuriems IVT pradėta per:</i>	0–30 min. nuo atvykimo į ligoninę	%	6,9
	31–60 min. nuo atvykimo į ligoninę	%	52,6
	61–90 min. nuo atvykimo į ligoninę	%	31,0
	91–120 min. nuo atvykimo į ligoninę	%	9,5
<i>Dalis pacientų, kuriems IVT atlikta per:</i>	0–90 min. nuo simptomų pradžios	%	5,9
	0–180 min. nuo simptomų pradžios	%	72,0
	181–270 min. nuo simptomų pradžios	%	22,0
<i>Dalis pacientų, kuriems atliktas KT per:</i>	0-25 min. nuo atvykimo į gydymo įstaigą	%	74,3
	Daugiau nei 25 min. nuo atvykimo į gydymo įstaigą	%	25,7

Nekontrastinė galvos smegenų KT iki gydymo pradžios buvo atlikta visiems pacientams. Vidutinis laikas nuo atvykimo į gydymo įstaigą iki KT atlikimo yra $18,9 \pm 21,5$ min. Ketvirtadaliui pacientų KT gydymo įstaigoje buvo atliktas vėliau nei per 25 min nuo atvykimo (šiuo metu rekomenduojamas laikas).

3 lentelėje pateikiami kiti logistikos duomenys. Vidutinis specializuotos pagalbos kreipimosi laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios vidutiniškai siekia net 38 min. Nuo specializuotos pagalbos kreipimosi, skambučių į GMP, vidutiniškai užtrunka 51 min. kol pacientas atvyksta į specializuotą SPS. O vidutinis laikas praleistas SPS skyriuje siekia $70,1 \pm 36,21$ min. Taip pat, kraujo tyrimai vidutiniškai yra paimami per 11 min. nuo atvykimo į SPS. Ankščiau minėti logistikos duomenys detaliau pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Pacientų, kuriems aktyvuotas IVT protokolą, gydymo logistikos duomenys

Rodiklis		Rezultatas
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki skambučio į GMP stotį, min.	Vidurkis $\pm$ SN	$38,8 \pm 47,3$
Laikas nuo GMP brigados aktyvavimo iki atvykimo į SPS, min.	Vidurkis $\pm$ SN	$50,8 \pm 19,4$
Paciento SPS praleisto laiko trukmė, min.	Vidurkis $\pm$ SN	$70,1 \pm 36,21$
Laikas, nuo atvykimo iki kraujo tyrimo paėmimo, min.	Vidurkis $\pm$ SN	$11,3 \pm 13,38$

Pacientų atvykusių į skubios pagalbos skyrių pirminiai apžiūros duomenys detaliau pateikiami 4 lentelėje. Analizuojant šiuos duomenis pacientų atvykusių į SPS vidutinė SpO_2 yra $95,8 \pm 3,30$ %, net trečdaliui pacientų ji buvo mažesnė nei 95 %, o stacionarinio gydymo metu rekomenduojama $SO_2 > 95\%$. Sistolinis AKS – $169,1 \pm 25,16$ mmHg. Svarbu paminėti, kad net ketvirtadaliui pacientų jis buvo didesnis nei 185 mmHg. Diastolinis AKS – $95,31 \pm 17,56$ mmHg bei penktadaliui pacientų buvo didesnis nei 110 mmHg. Taigi, 64,0 % pacientų prieš IVT sistolinis ir diastolinis AKS buvo mažesnis atitinkamai - sistolinis nei 185 mmHg ir diastolinis nei 110 mmHg, o kitiems 36 % pacientų buvo reikalingas AKS koregavimas. Glasgow komų skalės balų vidurkis – $13,4 \pm 2,25$ balai.

4 lentelė. Pirminiai SPS esančių pacientų, kuriems skirta IVT, rodikliai.

Rodiklis	Rezultatas (vidurkis $\pm$ SN)
KD, k/min	$16,6 \pm 2,34$
SpO_2 , %.	$95,8 \pm 3,30$
ŠSD, k/min	$83,0 \pm 16,51$
Sistolinis AKS, mmHg	$169,1 \pm 25,16$
Diastolinis AKS, mmHg	$95,31 \pm 17,56$
Glasgow komų skalė, balai	$13,4 \pm 2,25$
Gliukozės koncentracija kraujyje, mmol/l	$6,9 \pm 1,88$

Atvykusių pacientų, kuriems buvo atlikta IVT, vidutinė gliukozės koncentracija kraujyje buvo $6,9 \pm 1,9$ mmol/l. Ketvirtadaliui pacientų gliukozės koncentracija kraujyje buvo didesnė kaip 8,0 mmol/l, o 11,6 % – didesnė kaip 10 mmol/l.

Pacientų, kuriems taikyta sisteminė intraveninė trombolizė, kraujo krešumo tyrimų rezultatai buvo normos ribose. Detalesni kraujo krešumo tyrimų rezultatų duomenys pateikiami 5 lentelėje.

5 lentelė. Pacientų, kuriems aktyvuotas trombolizės protokolas, kraujo krešumo tyrimų duomenys

Rodiklis	Rezultatas (vidurkis $\pm$ SN)
ADTL, sekundėmis	$34,1 \pm 4,62$
SPA, sekundėmis	$24,7 \pm 3,66$
SPA, %.	$94,0 \pm 23,22$
TNS	$1,062 \pm 0,1399$

Analizuojant GMP pirminės apžiūros duomenis pacientų sistolinis AKS vidurkis – $166,7 \pm 26,36$ mmHg. Svarbu paminėti, kad 3 % pacientų jis buvo didesnis nei 230 mmHg. Diastolinis AKS vidurkis – $94,4 \pm 17,59$ mmHg, taip pat 3 % pacientų jis buvo didesnis nei 120 mmHg. (rekomenduojama AKS nekoreguoti jei sistolinis iki 220 mmHg, ir diastolinį iki 120 mmHg iki stacionarizavimo metu, nebent yra spec. būklės.) Taigi, tik 5 % pacientų AKS buvo didesnis nei sistolinis 220 mmHg ir/arba diastolinis 120 mmHg pirminės apžiūros metu. Detalesni paciento pirminės apžiūros duomenys atlikti GMP brigados pateikti 5 lentelėje.

6 lentelė. Pacientų, kuriems aktyvuotas IVT, GMP klinikiniai duomenys pirminės apžiūros metu

Rodiklis	Rezultatas (vidurkis $\pm$ SN)
KD, k/min	$15,5 \pm 1,9$
SpO ₂ , %.	$96,66 \pm 2,26$
ŠSD, k/min	$82,0 \pm 19,75$
Sistolinis AKS, mmHg	$166,7 \pm 26,36$
Diastolinis AKS, mmHg	$94,4 \pm 17,59$
Glasgou komų skalė, balai	$14,0 \pm 1,98$
Glikemija, mmol/l	$7,350 \pm 2,5077$

3.2 Sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios laiko sąsajos su pacientų, kuriems SPS buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, logistikos rodikliais ir klinikinių tyrimų duomenimis

Logistikos duomenų sąsajos su laiku nuo atvykimo į SPS iki sisteminės IVT gydymo pradžios pateiktos 7 lentelėje. Koreliacinė analizė parodė, kad laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios neturi statistiškai reikšmingo koreliacinio ryšio, su laiku nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į ligoninę ($r = -0,074$, $p = 0,410$). Tačiau, pastebėtas statistiškai reikšmingai teigiamas ryšys nuo atvykimo į SPS iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios, tarp laiko nuo atvykimo į SPS iki KT tyrimo atlikimo ir laiko nuo atvykimo į SPS iki kraujo krešumo tyrimo paėmimo ($p < 0,05$) (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Laikas nuo atvykimo į SPS iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios ir logistikos rodiklių sąsajos (pateikiami Spearman koreliacijos koeficientai, reikšmingumo lygmuo p)

	Laikas nuo atvykimo į SPS iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios	
	r	p
Laikas nuo atvykimo į SPS iki KT tyrimo atlikimo	0,489	0,001
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki KT tyrimo atlikimo	0,177	0,066
Laikas nuo atvykimo į SPS iki kraujo krešumo tyrimo paėmimo	0,325	0,001
Laikas nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į SPS	-0,410	0,410

Analizuojant pacientų duomenis pateiktus 8 lentelėje, galima daryti išvadą, kad nėra statistiškai reikšmingo ryšio tarp laiko nuo atvykimo į SPS iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios ir pacientų pirminės apžiūros duomenų ($p > 0,05$).

8 lentelė. Laikas nuo atvykimo į SPS iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios ir SPS tyrimų duomenų sąsajos (pateikiami Spearman koreliacijos koeficientai, reikšmingumo lygmuo p)

	Laikas nuo atvykimo į SPS iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios	
	r	p
Neurologinė būklė pagal NIHSS atvykus balais	-0,063	0,478
KD, k/min	0,214	0,052
SpO ₂ , %	-0,191	0,080
ŠSD, k/min	0,070	0,537
Sistolinis AKS, mmHg	0,016	0,886
Diastolinis AKS, mmHg	0,032	0,768
Glasgou komų skalė, balai	-0,003	0,979
Glikemija, mmol/l	0,108	0,316
TNS	-0,130	0,229

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiuo tyrimu buvo siekiama ištirti pacientų, kuriems Skubiosios pagalbos skyriuje buvo aktyvuotas trombolizės protokolas, įtariant ūminį išeminį insultą, logistikos rodiklius ir tyrimų duomenis bei laiko trukmę iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios. Lietuvoje atliktų tyrimų, kuriuose būtų analizuojami panašūs rodikliai yra nedaug [29]. Taip pat yra keletas panašių užsienio autorių atliktų tyrimų, kuriuose buvo analizuojami pacientų tyrimų duomenys, kuriems įtariamas ūminis išeminis insultas [22,25–28,30–35]. Prieš atliekant šį tyrimą, buvo išanalizuoti panašūs įvairių lietuvių ir užsienio autorių moksliniai darbai, ir buvo suformuluoti trys uždaviniai, siekiant įgyvendinti tyrimo tikslą.

Lyginant gautų rezultatų duomenis (39,7 %) su kito Lietuvoje atlikto panašaus tyrimo duomenimis (13,1 %) [29], gauta, kad 80 metų ir vyresnio amžiaus pacientams sisteminė IVT buvo taikyta net tris kartus dažniau. Taip pat 80 metų ir vyresnio amžiaus pacientams IVT buvo taikytas dažniau ir lyginant su užsienio autorių atliktų tyrimų duomenimis, kuriuose šie pacientai sudaro tik 5,4–8,6 % visų pacientų [19,36]. To priežastis galėjo būti tai, kad nagrinėjamuose duomenyse IVT gydymas taikomas neatsižvelgiant į pacientų amžių, nes amžius nėra blogos prognozės veiksnys [36].

Dėl didesnio amžiaus vidurkio bei galimai didesnio dažnio gretutinių patologijų, atvykus į SPS galima tikėtis sunkesnės pacientų neurologinės būklės, tačiau atliktame tyrime, pacientų neurologinis būklės deficitas pagal NIHSS atvykus buvo 11,6 balo. Ankščiau minėtame Lietuvoje atliktame tyrime [29] neurologinis deficitas buvo didesnis (14,7 balo). O apžvelgiant pirmuosius tarptautinius tyrimus, kuriose pacientams buvo taikyta IVT, pradinis neurologinis deficitas buvo taip pat didesnis (14 balų pagal NIHSS) [37], tačiau naujesniuose tyrimuose – mažesnis (8 balai pagal NIHSS) [4].

Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki IVT pradžios buvo 155 min., kito Lietuvoje atlikto tyrimo duomenimis [29] jis buvo (144 min). Laikas galėjo prailgėti dėl geriau išnaudoto terapinio lango, taip pat dėl geresnės diagnostikos, spartesnio darbuotojų darbo bei kitų veiksnių. Tačiau kitų užsienio autorių duomenimis šis laikas buvo trumpesnis (115-152 min.) [6,10,20,30–32,35,36,38,39]. Taigi, galima teigti, kad pacientams IVT buvo taikyta per ilgesnį laiką lyginant su kitais SPS centrais. Būtina paminėti, kad tik 6 % pacientų IVT buvo pradėta taikyti praėjus 90 min. ir mažiau nuo simptomų atsiradimo pradžios, tačiau kituose užsienio tyrimuose tokių pacientų dalis siekia net iki 29 % [31]. Norint detaliau išsiaiškinti vėlavimo priežastis laiką nuo simptomų atsiradimo iki IVT gydymo pradžios galima suskirstyti į dvi pagrindines dalis: tai laikas nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į SPS ir laikas nuo atvykimo į SPS iki gydymo pradžios. Pirmasis laikas atspindi visuomenės žinių lygį apie insultą bei ambulatorinės grandies funkcionavimą, o antrasis – SPS darbo organizavimą, pacientams, patyrusiems išeminį smegenų insultą, iki IVT gydymo pradžios [29].

Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimų iki atvykimo į SPS – 102 min., tačiau kitų autorių duomenimis – 70-84 min. [30,32,33,35]. To priežastis galėtų būti ilgas delsimas kreiptis specializuotos pagalbos. Dalis visuomenės nežino, kaip reikėtų reaguoti ir tinkamai elgtis insulto atveju. Tai patvirtina Lietuvoje atliktas tyrimas, kurio duomenys parodo, kad net trečdalis pacientų Lietuvoje nežino nei vieno insulto požymio [23].

Tyrimo duomenimis, vidutinis laikas nuo paciento atvykimo į SPS iki gydymo pradžios buvo 63 min. Kitų autorių darbuose vidutinis laikas nuo atvykimo į ligoninę iki gydymo pradžios svyruoja nuo 35 min. iki 77 min. [12,30–32,34,35]. Detaliau analizuojant gautus rezultatus, maždaug pusei pacientų IVT gydymas pradėtas taikyti nuo atvykimo į SPS per mažiau nei 60 min., bei trečdaliui per 61–90 min. (31 %). Tačiau, kitų tyrimų duomenimis, šie duomenys skiriasi ir net 80,5 % pacientų IVT yra taikoma per 60 min ir net trečdaliui pacientų per mažiau nei 30 min. nuo atvykimo į gydymo įstaigą [35]. Norint išsiaiškinti ilgesnio laiko nuo atvykimo į SPS iki gydymo IVT pradžios priežastis reikia detalesnės analizės.

Laikas nuo atvykimo į SPS iki KT tyrimo atlikimo yra tik 19 min, kitų tyrimų duomenimis jis panašus 17-45 min.[22,30,32,33]. Todėl tai neturėtų būti sugaišto laiko priežastimi. Taip pat, buvo nustatytas statistiškai nepatikimas ryšys tarp laiko nuo atvykimo į SPS iki IVT gydymo pradžios ir laiko nuo atvykimo į SPS iki KT tyrimo atlikimo.

Taigi, atvykus į SPS 64,0 % pacientų, kuriems buvo taikytas IVT gydymas, sistolinis AKS buvo mažesnis nei 185 mmHg ir diastolinis AKS mažesnis nei 110 mmHg. Tačiau kitiems 36 % pacientų AKS buvo didesnis, todėl jiems norint atlikti IVT buvo reikalinga kraujospūdžio korekcija. Kitų tyrimų autoriai [32,33] teigia, kad nėra statistiškai reikšmingo skirtumo nuo atvykimo į SPS iki IVT pradžios tarp pacientų grupių kurių arterinis AKS buvo nei >180mmHg arba mažesnis nei 180 mmHg. Tačiau, iš pacientų duomenų, dėl netikslios dokumentacijos, negalima įvertinti, kada buvo koreguotas AKS ir išsiaiškinti keliems pacientams prieš IVT buvo koreguotas AKS.

Tyrimė analizuoti veiksniai, kurie daro įtaką laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios. Gauti rezultatai rodo, kad laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki atvykimo į ligoninę yra atvirkščiai proporcingas laikui nuo atvykimo iki gydymo pradžios. Šią atvirkštinę proporciją gavo ir kiti užsienio autoriai [20,25,32], galima daryti išvadą, kad SPS personalas insultą nepakankamai laiko kaip skubę būklę, todėl būtina akcentuoti ir nepamiršti, kad pacientui atvykus į SPS, IVT turi būti atlikta nedelsiant, kuo įmanoma greičiau, nesvarbu kiek yra likę laiko iki terapinio lango pabaigos.

Buvo gautas statistiškai reikšmingas tiesinis teigiamas ryšys tarp laiko nuo atvykimo į SPS iki gydymo pradžios ir laiko nuo atvykimo į SPS iki kraujo krešumo tyrimo paėmimo, tokius pačius rezultatus gavo ir kiti autoriai [25]. Nors iš pacientų dokumentacijos nebuvo galima įvertinti kraujo krešumo tyrimo atlikimo trukmės, bet galima manyti, kad tai yra viena iš pagrindinių laiko sugaišimo priežasčių.

Kitų tyrimų duomenimis, buvo gautas statistiškai reikšmingi ryšiai tarp laiko nuo atvykimo į SPS ir kraujo glikemijos koncentracijos atvykus į SPS ir neurologinės būklės įvertinimo [26,35]. Tačiau šio tyrimo rezultatai ne atskleidė, kad laikas nuo atvykimo iki gydymo pradžios priklausytų nuo paciento pradinės neurologinės būklės sunkumo, amžiaus, glikemijos, sistolinio ar diastolinio kraujo spaudimo, širdies susitraukimo dažnio, kvėpavimo dažnio, SpO₂, Glasgow komų skalės, kraujo krešumo rodiklių. Koreliacija galimai nebuvo nustatyta dėl vyresnio pacientų amžiaus.

Apibendrinant, šio atlikto tyrimo rezultatai papildė užsienio ir Lietuvos autorių darbus, analizuojančių sisteminės IVT iki stacionarinius pacientų duomenis. Nustatytos reikšmingos sąsajos leidžia teigti, kad yra svarbu gydytojams įtarus GSI kuo skubiau atlikti KT ir kraujo krešumo tyrimus, neatsižvelgiant kiek laiko liko iki trombolizės gydymo terapinio lango pabaigos. Tačiau, pacientų medicinos ligos istorijose pasigendama išsamesnės ir tikslesnės dokumentacijos, kuri leistų detaliau nustatyti sugaišto IVT gydymo vėlavimo priežastis. Taip pat svarbu, tobulinti visuomenės žinias apie insulto svarbiausius simptomus bei gydymo galimybes.

IŠVADOS

1. LSMUL KK SPS 2015 m. gydytų pacientų, kuriems aktyvuotas sisteminės trombolizės protokolas įtariant ūminį išeminį insultą, pagrindiniai logistikos ir tyrimų duomenys iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios:
 - 1.1 Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo pradžios iki IVT pradžios buvo 155 min.
 - 1.2 Pusei atvykusių pacientų į SPS IVT pradėta mažiau nei per valandą.
 - 1.3 75 % KT tyrimas atliktas greičiau nei per 35 min. nuo atvykimo į SPS.
 - 1.4 Daugiau nei pusė IVT gydytų pacientų buvo sunkios būklės.
2. Nustatytas vidutinis laikas nuo atvykimo į SPS iki sisteminės intraveninės trombolizės gydymo pradžios – 62,6 min.
3. Nustatytos statistiškai reikšmingos sąsajos tarp laiko nuo atvykimo į SPS iki gydymo pradžios, ir laiko nuo atvykimo į SPS iki kraujo krešumo tyrimo paėmimo bei nuo atvykimo į SPS iki KT tyrimo atlikimo.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 m. vasario;141(2 Suppl):e601S–36S.
2. Strbian D, Soinne L, Sairanen T, Happola O, Lindsberg PJ, Tatlisumak T, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardio. Stroke. 2014 m. balandžio;311(16):e259-81.
3. Gaidelytė R, Madeikytė N, Tendziagolskytė D. Lietuvos sveikatos statistika Health Statistics of Lithuania 2013. 2015 m.; Available at: <http://sic.hi.lt/data/la2013.pdf>
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008 m. rugsėjo;359(13):1317–29.
5. Mirties priežasčių registras. Mirties priežastys 2015 [Prieiga per internetą]. Vilnius; 2016. Available at: http://sic.hi.lt/data/Mirties_priezastys_2015.docx
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England). 2012 m. gruodžio;380(9859):2095–128.
7. Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, Diener HC, Ferro J, Hennerici MG, et al. Organization of stroke care: Education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. T. 17, Cerebrovascular Diseases. 2004. p. 1–14.
8. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. Neurology. 1989 m. rugsėjo;39(9):1246–50.
9. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology. 2008 m. rugsėjo;55(3):310–8.
10. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet (London, England). 2007 m. sausio;369(9558):275–82.
11. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from

- the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardio. Stroke. 2009 m. birželio;40(6):2276–93.
12. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 m. liepos;44(7):2064–89.
 13. Jauch EC, Saver JL, Adams HPJ, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 m. kovo;44(3):870–947.
 14. Lietuvos insulto asociacijos darbo grupė. Insulto diagnostikos, gydymo, profilaktikos ir reabilitacijos metodika. 2015 m.;
 15. Leigh R, Knutsson L, Zhou J, van Zijl PC. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 m. sausio;271678X17700913.
 16. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R, et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010 m. balandžio;255(1):142–53.
 17. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2006 m. gegužės;37(5):1334–9.
 18. Kohrmann M, Schellinger PD. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging. *Radiology*. 2009 m. birželio;251(3):627–33.
 19. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, et al. Intravenous Thrombolysis for Stroke Recurring Within 3 Months from the Previous Event. *Stroke*. 2015 m.;46(11):3184–9.
 20. Ebinger M, Kunz A, Wendt M, al et. Effects of golden hour thrombolysis: A prehospital acute neurological treatment and optimization of medical care in stroke (phantom-s) substudy. *JAMA Neurol* [Prieiga per internetą]. 2015 m. sausio 1 d.;72(1):25–30. Available at: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3188>
 21. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda M V, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013 m. birželio;309(23):2480–8.

22. Ibrahim F, Akhtar N, Salam A, Kamran S, Deleu D, D'Souza A, et al. Stroke Thrombolysis Protocol Shortens „Door-to-Needle Time“ and Improves Outcomes-Experience at a Tertiary Care Center in Qatar. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 m. rugpjūčio;25(8):2043–6.
23. Slautaitė I, Vilionskis A, Šumkauskaitė M. Ką mūsų visuomenė žino apie insultą ? 2006 m.;
24. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2014 m. sausio;383(9913):245–54.
25. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, et al. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 m. balandžio;311(16):1622–31.
26. Van Schaik SM, Scott S, de Lau LML, Van den Berg-Vos RM, Kruijdt ND. Short Door-to-Needle Times in Acute Ischemic Stroke and Prospective Identification of Its Delaying Factors. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015 m.;5(2):75–83.
27. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014 m. balandžio;311(16):1632–40.
28. Gottesman RF, Alt J, Wityk RJ, Llinas RH. Predicting abnormal coagulation in ischemic stroke: reducing delay in rt-PA use. *Neurology*. 2006 m. lapkričio;67(9):1665–7.
29. Vilionskis A. Ūminio išeminio insulto gydymo intravenine trombolize baigties prognozavimas: daktaro disertacija : biomedicinos mokslai, medicina (06 B). [Vilnius]: [Vilniaus universitetas]; 2015.
30. T LA, T MV. Experiences of Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke in Tuzla Canton , Bosnia and Herzegovina. 2014 m.;2014:2–6.
31. Advani R, Naess H, Kurz MW. Evaluation of the implementation of a rapid response treatment protocol for patients with acute onset stroke: can we increase the number of patients treated and shorten the time needed? *Cerebrovasc Dis Extra* [Prieiga per internetą]. 2014 m.;4(2):115–21. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4093647&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Iglesias Mohedano AM, Garcia Pastor A, Garcia Arratibel A, Sobrino Garcia P, Diaz Otero F, Romero Delgado F, et al. Factors associated with in-hospital delays in treating acute stroke with intravenous thrombolysis in a tertiary centre. *Neurologia*. 2016 m. rugsėjo;31(7):452–8.
33. Mikulik R, Kadlecova P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Švigelj V, et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2012 m.;43(6):1578–83.

34. van Dishoeck AM, Dippel DW, Dirks M, Looman CW, Mackenbach JP, Steyerberg EW. Measuring Quality Improvement in Acute Ischemic Stroke Care: Interrupted Time Series Analysis of Door-to-Needle Time. *Cerebrovasc Dis Extra* [Prieiga per internetą]. 2014 m.;4(2):149–55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105950/pdf/cee-0004-0149.pdf>
35. Groot AE, van Schaik IN, Visser MC, Nederkoorn PJ, Limburg M, Aramideh M, et al. Association between i.v. thrombolysis volume and door-to-needle times in acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2016 m.;263(4):807–13.
36. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010 m. lapkričio;41(11):2568–74.
37. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 m. gruodžio;333(24):1581–7.
38. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2012 m. birželio;379(9834):2352–63.
39. Krishnamurthi R V, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal*. 2013 m. lapkričio;1(5):e259-81.

1 pav. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro pritarimas



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

BIOETIKOS CENTRAS

Kodas 302536989, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, tel.: (8 37) 327233, viet. tel.: 5121, www.lsmuni.lt, el.p.: sochumkatedra@lsmuni.lt

Medicinos akademijos (MA)
Vientisųjų studijų programa – MEDICINA
VI k. stud. Tomui Talunčiui

2016-06-10

Nr. *BEC-MF-491*

DĖL PRITARIMO TYRIMUI

LSMU Bioetikos centras, įvertinęs (MA) vientisųjų studijų programos – MEDICINA VI k. stud. Tomo Talunčio (mokslinio darbo vadovas: prof. Dinas Vaitkaitis, LSMU Ekstremaliosios medicinos katedra) mokslinio-tiriamojo darbo temas: „Pacientų, kuriems Skubiosios pagalbos skyriuje yra aktyvuojamas trombolizės protokolas, įtariant ūminį išeminį insultą, logistikos tyrimas“ tiriamojo darbo anotaciją, leidžia spręsti, jog planuojamame tyrime neturėtų būti pažeistos tiriamojo teisės, todėl šiam tyrimui pritariama.

Bioetikos centro vadovo pavaduotoja

prof. Z. Liubarskienė

Siekiant išsiaiškinti, kurie kriterijai patikimiausi tikrinant hipotezes, pirmiausiai buvo tikrinta skalių normalumo sąlyga (žr. 9 lentelę). Kaip rodo gauti duomenys, ne visi skirstiniai pasiskirstę nenormaliuoju dėsnio ($p \leq 0,05$). Todėl tikrinant hipotezes skirstiniams pasiskirsčiusiems nenormaliuoju dėsnio buvo naudojami neparametriniai kriterijai, o likusiems parametriniai.

9 lentelė. Skalių skirstinių normalumo tikrinimas

Skalė	Statistika (Kolmogorovo – Smirnovo kriterijus)	p – reikmė	Statistika (Šapiro – Wilk kriterijus)	p - reikmė
Amžius	0,070	0,200	0,974	0,015
Laikas minutėmis nuo simptomų atsiradimo iki atvykimo į SPS	0,134	0,000	0,864	0,000
Laikas minutėmis nuo simptomų atsiradimo iki trombolitiko suleidimo.	0,096	0,008	0,943	0,000
NIHSS balais prieš IVT	0,110	0,001	0,964	0,002
Laikas minutėmis nuo simptomų atsiradimo iki skambučio į GMP stotį	0,208	0,000	0,709	0,000
Laikas minutėmis nuo atvykimo į SPS iki trombolitiko suleidimo	0,134	0,000	0,816	0,000
Laikas minutėmis nuo atvykimo į SPS iki KT tyrimo	0,155	0,000	0,678	0,000
KD atvykus į SPS	0,250	0,000	0,908	0,000
SpO ₂ atvykus į SPS	0,181	0,000	0,926	0,000
ŠSD atvykus į SPS	0,109	0,011	0,919	0,00
Sistolinis AKS atvykus į SPS	0,089	0,059	0,977	0,101
Diastolinis AKS atvykus į SPS	0,101	0,019	0,970	0,027
Glasgou skalė atvykus į SPS	0,440	0,000	0,567	0,000
Glikemija atvykus į SPS	0,179	0,000	0,805	0,000
ADTL	0,083	0,200	0,967	0,031
SPA	0,167	0,000	0,854	0,000
SPA %	0,065	0,200	0,988	0,584
TNS	0,160	0,000	0,875	0,000
Sistolinis AKS GMP	0,123	0,000	0,959	0,002
Diastolinis AKS GMP	0,165	0,000	0,877	0,000
ŠSD GMP	0,095	0,018	0,940	0,000
KD GMP	0,208	0,000	0,823	0,000
SpO ₂ GMP	0,247	0,000	0,693	0,000
Glasgou skalė GMP	0,304	0,000	0,743	0,000
Glikemija GMP	0,150	0,000	0,831	0,000