

Tromboliza în urgențele cardiovasculare

Dr. Cristina Ștefan^a, Dr. Cristina Nicolae^a, Dr. Evelina Ianovici^a, Dr. Ana Maria Vintilă^b

a. Medic rezident Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență București

b. Medic primar Cardiologie și Medicină internă, Spitalul Clinic Colțea, Șef de lucrări UMF Carol Davila

REZUMAT

Tromboliticele sunt medicamente care pot fi utilizate în diverse patologii pentru liza trombilor. Există două clase de trombolitice: fibrin-specifice și fibrin nespecifice. Una din cele mai frecvente patologii pentru care se practică tromboliza este STEMI (ST Elevation Myocardial Infarction) atunci când revascularizarea intervențională nu poate fi efectuată în timp util. O altă situație frecvent întâlnită este tromboembolismul instabil hemodinamic. Această clasă de medicamente poate salva vieți, dar cu un risc de complicații potențial fatal. Din acest motiv trebuie cunoscute atât indicațiile cât și contraindicațiile, iar raportul risc-beneficiu să fie întotdeauna în favoarea pacientului. De asemenea, este foarte important de știut cum pot fi prevenite și tratate complicațiile atunci când ele apar.

Cuvinte cheie : trombolitic, tromboliză

ABSTRACT

Thrombolytics are drugs that can be used in various pathologies for thrombus lysis. There are two classes of thrombolytics: fibrin-specific and non-fibrin-specific. One of the most common pathologies for which we practice thrombolysis is STEMI (ST Elevation Myocardial Infarction) when interventional revascularization cannot be performed in time. Another prevalent situation is pulmonary thromboembolism with hemodynamic instability. This class of drugs can save lives but with a higher risk of potentially fatal complications. For this reason, it is necessary to know both indications and contraindications and the risk-benefit ratio must always be in the patient's favor. It is also important to know how to prevent complications and to treat them when they occur.

Key-words : thrombolytic, thrombolysis

Introducere

Tromboliza, presupune liza trombilor cu ajutorul unor agenți farmacologici numiți trombolitice sau fibrinolitice. Principalele indicații pentru tromboliză în urgențele cardiologice cu care se confruntă medicii în camera de gardă sunt infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și tromboembolismul pulmonar (TEP) cu instabilitate hemodinamică. Deși alte proceduri terapeutice (ex. angioplastia primară în STEMI) tind să înlocuiască fibrinoliza, totuși aceasta rămâne principala terapie de reperfuzie la nivel mondial [1].

Pe lângă cele două indicații amintite, tromboliza mai este utilizată și în accident vascular cerebral (AVC) ischemic, ischemie acută de membre și tromboză venoasă profundă.

Agenți trombolitici

Există două tipuri de agenți trombolitici: fibrin specifici (alteplaza, tenecteplaza și reteplaza) și non fibrin specifici (streptokinaza, urokinaza), prima categorie fiind preferată datorită rezultatelor mai bune [2]. Toți agenții trombolitici au rolul de a converti plasminogenul la plasmină cu liza consecutivă a trombului [1].

Streptokinaza : acționează indirect prin legarea de plasminogen formând un complex 1:1 ce potențează conversia plasminogenului la plasmină. Nu este fibrin specific determinând și liza fibrinogenului circulant. Nu se administrează concomitent cu heparina nefracționată [2]. Din cauza potențialului alergogen prin anticorpi anti-streptokinază, nu se poate repeta administrarea în primele 6 luni -1 an și nu se poate administra pacienților cu infecții streptococice recente. Poate determina hipotensiune arterială [1,2].

Urokinaza: nu este fibrin specifică și nu se administrează concomitent cu heparina nefracționată.

* Autor pentru corespondență : Dr. Cristina Ștefan
Departamentul UPU-SMURD, Calea Floreasca nr. 8, Sector 1, București
e-mail : cristinastefan86@yahoo.com

Alteplaza (activatorul tisular al plasminogenului; tPA) : este un trombolitic cu afinitate mare pentru fibrină ce convertește direct plasminogenul la plasmină. Se administrează în perfuzie continuă concomitent cu heparina nefracționată din cauza timpului scurt de acțiune (<5 min). Studiul GUSTO a semnalat o scădere cu 14% a mortalității la pacienții cu STEMI, comparativ cu 1% pentru streptokinază [3]. Principalul dezavantaj comparativ cu ceilalți agenți trombolitici este costul ridicat.

Tenecteplaza: este un activator recombinant al plasminogenului, cu specificitate mai mare pentru fibrină, ceea ce îi conferă un risc mai mic de sângerare cu efecte comparabile cu alteplaza. Timpul de înjumătățire mai lung (cca 20 min) îi permite administrarea bolus. Din aceste motive este preferată comparativ cu alteplaza [1].

Reteplaza (rtPA): este tot un activator recombinant al plasminogenului cu un timp de înjumătățire prelungit ce îi permite administrarea în dublu bolus. Se poate continua administrarea de heparină nefracționată, dar nu se administrează pe aceeași linie venoasă [1].

Contraindicații absolute și relative

Tromboliza asociază un risc hemoragic semnificativ, motiv pentru care este rezervată doar situațiilor de urgență, în care se consideră că beneficiul este mai mare decât riscul. Atât Ghidul European de Management al STEMI cat si Ghidul European de management al TEP, clasifică contraindicațiile trombolizei în absolute și relative [4,5] cu mențiunea că o contraindicație absolută poate deveni relativă în condiții amenințătoare de viață [5].

Contraindicațiile menționate de ghiduri sunt prezentate în *Tabelul 1*.

O atenție deosebită înaintea efectuării trombolizei trebuie acordată anamnezei care să vizeze toate posibilele antecedente patologice incluse în contraindicațiile tratamentului și analize paraclinice necesare în funcție de pacient (ex. INR). De asemenea, trebuie stabilit un control bun al tensiunii arteriale.

O situație ce poate fi întâlnită în practică este necesitatea de tromboliză la pacienții anticoagulați oral la domiciliu. Un studiu retrospectiv ce a inclus peste 2400 de pacienți trombolizați din care 50 anticoagulați oral, a arătat că rata complicațiilor hemoragice a fost de 8% în grupul pacienților anticoagulați cu warfarină comparativ cu 6,3% în grupul pacienților neanticoagulați. Hemoragiile intracraniene au fost mai frecvente la acest grup de pacienți (4% vs 1%) .

Contraindicații absolute
<ul style="list-style-type: none"> • AVC hemoragic/hemoragie intracraniana • AVC de etiologie neprecizată • AVC ischemic in ultimele 6 luni • Disecție de aortă • Tulburări de coagulare cunoscute • Hemoragie digestivă în ultima lună • Traumă majoră/chirurgie/traumatism cranian în ultimele 3 săptămâni • Tumoră craniană • Puncție necompresibilă in ultimele 24 ore
Contraindicații relative
<ul style="list-style-type: none"> • Terapie anticoagulantă orală • Hipertensiune refractară (TA>180/110 mmHg) • AIT în ultimele 6 luni • Sarcină sau prima săptămână postpartum • Ulcer gastric/duodenal activ • Boală hepatică severă • Endocardită infecțioasă • Resuscitare prelungită

Tabel 1. Contraindicațiile absolute și relative ale trombolizei (4,5)

Valoarea INR-ului și repetarea trombolizei s-au corelat semnificativ statistic cu complicațiile hemoragice în acest grup, iar pacienții care au suferit hemoragii cu risc vital au fost mai vârstnici și cu TA necontrolată. Cu toate acestea, utilizarea anticoagulantelor nu trebuie să excludă fibrinoliza, fiind important profilul fiecărui pacient [6].

Altă categorie de pacienți ce pot ajunge în camera de gardă cu indicație de tromboliză sunt pacienții cu stop cardiorespirator resuscitat. În acest caz, resuscitarea nu reprezintă o contraindicație de tromboliză atunci când este efectuată cu succes [4]. Studiile referitoare la fibrinoliză în cursul resuscitării sunt contradictorii. Un studiu multicentric, ce a inclus peste 1000 de pacienți, nu a dovedit un beneficiu al trombolizei comparativ cu placebo [7]. Totuși, Ghidul European de Resuscitare menționează faptul că fibrinoliza poate fi începută în timpul manevrelor de resuscitare, situație în care manevrele ALS trebuie extinse până la cel puțin 60-90 min [8]. Când fibrinoliza se începe în timpul resuscitării, se preferă fibrinoliticele cu durată scurtă de acțiune de tipul alteplazei și tenecteplazei [9].

Tromboliza în STEMI

Conform ghidului european actual de management al STEMI, au indicație de terapie de reperfuție mecanică sau farmacologică, în urgență, toți pacienții cu tablou clinico-paraclinic de STEMI în primele 12 ore de la debutul durerii, dar reperfuția poate fi considerată până la 24 ore.

Terapia de reperfuție preferată este angioplastia coronariană primară (fără tromboliză prealabilă). Comparativ cu tratamentul conservator, tromboliza previne un număr mare de decese precoce prin STEMI, însă față de angioplastia primară, aceasta are o rată mai mică de succes și un risc mai mare de complicații, fiind folosită în prezent ca alternativă în cazurile în care angioplastia primară nu se poate efectua în primele 2 ore, caz în care, se recomandă efectuarea trombolizei în cel mai scurt timp, preferabil în primele 30 minute de la primul contact medical [4]. Rezultatele cele mai bune se obțin în primele 2 ore, dar s-au demonstrat rezultate benefice până la 12 ore de la debutul simptomelor. Studiile au demonstrat că tromboliza de rutină la pacienții care se prezintă în intervalul 12-24 ore nu reduce mortalitatea. Mai mult, tromboliza tardivă în cazul pacienților vârstnici poate conduce la ruptură de cord [10]. În cazul eșecului trombolizei, aceasta poate fi urmată de angioplastie (de salvare). Dozele tromboliticelor recomandate în STEMI conform ghidului, sunt prezentate în *Tabelul 2*.

Trombolitic	Doze
Alteplaza	- 15 mg iv bolus - apoi 0,75 mg/kg (până la 50 mg) în 30 min - apoi 0,5 mg/kg (până la 35 mg) în 60 min
Reteplaza	2 bolusuri de 10 UI la interval de 30 min
Tenecteplaza	Bolus unic de - 30mg la sub 60 kg, - 35 mg la 60-70 kg, - 40 mg la 70-80 kg, - 45 mg la 80-90 kg, - 50 mg la peste 90 kg
Streptokinaza	1,5 mil UI iv în 30-60 min

Tabelul 2. Dozele de trombolitice utilizate în STEMI [4]

O metaanaliză a mai multor studii ce a inclus peste 6000 de pacienți, a arătat o reducere a mortalității cu 17% la pacienții trombolizați în prespital comparativ cu tromboliza efectuată în spital [11]. Din acest motiv, este necesară o infrastructură bine pusă la punct, în care diagnosticul trebuie stabilit

prompt și corect de către personalul medical, eventual folosind un sistem de interpretare a EKG prin telemetrie, iar contraindicațiile trebuie evaluate rapid pentru a evita complicațiile hemoragice potențial fatale și a face posibilă administrarea tromboliticului cât mai devreme, în prespital. În acest caz se preferă tromboliticele fibrin-spezifice, superioare streptokinazei (lucru demonstrat la pacienții cu infarct miocardic în studiul GUSTO) [12], în special cele cu administrare rapidă tip bolus.

La pacienții la care se alege tromboliza, terapia antiagregantă și anticoagulantă este indicată indiferent de tromboliticul utilizat. În timp ce doza de aspirină este asemănătoare indiferent de tipul de reperfuție ales, pentru clopidogrel se va administra jumătate din doza recomandată pentru angioplastia primară (150-500 mg aspirina + 300 mg clopidogrel). Ghidurile actuale recomandă administrarea de rutină a anticoagulantelor până la efectuarea revascularizării miocardice. [4]

Terapia fibrinolică nu este indicată la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST sau la pacienții cu angină instabilă.

Tromboliza în TEP

O altă indicație de tromboliză frecvent întâlnită este tromboembolismul pulmonar (TEP). În acest caz, tromboliza este tratamentul de primă linie la pacienții cu probabilitate clinică înaltă de TEP sau TEP confirmat, instabili din punct de vedere hemodinamic (cu șoc sau hipotensiune persistentă). Dozele de agent fibrinolic recomandate și aprobate pentru administrarea în TEP, disponibile în România, sunt redată în *Tabelul 3*.

Trombolitic	Doza
Streptokinaza	250.000 UI în 30 min, apoi 100.000 UI/h în 12-24 h Sau 1,5 mil UI în 2 h
Alteplaza	100 mg în 2 h Sau 0,6 mg/kg (max 50mg) în 15 min

Tabelul 3. Dozele de trombolitice în TEP (adaptat după 5)

O metaanaliză a mai multor studii ce a inclus peste 2000 de pacienți a raportat o scădere semnificativă a mortalității la pacienții instabili hemodinamic, trombolizați, comparativ cu heparinoterapia de 2,29% vs 4,03%, beneficiu ce s-a redus în grupul pacienților stabili hemodinamic [18]. Alte studii și metaanalize au raportat rezultate asemănătoare în ceea ce privește pacienții cu risc intermediar (stabili hemodinamic, cu disfuncție ventricul drept), tromboliza scăzând mortalitatea de

orice cauză, dar cu creșterea riscul hemoragic nonfatal [13,14]. Din aceste motive, ghidul actual de TEP nu recomandă terapia trombolitică în urgență la pacienții cu risc scăzut sau intermediar, cu excepția situațiilor în care aceștia dezvoltă în timp instabilitate hemodinamică.

Se consideră că fereastra terapeutică, în sensul unui calcul beneficiu/risc, este de 14 zile de la debutul simptomelor, cu cât mai devreme cu atât mai bine (beneficiu considerabil - primele 48 de ore)[5].

Tromboliza în TEP poate fi efectuată sistemic sau local la nivelul arterei pulmonare pe cateter. Studiile actuale au raportat rezultate comparabile cu tromboliza sistemică, superioare anticoagularii în monoterapie. O nouă tehnică de tromboliză pe cateter utilizează un sistem ultrasonografic pentru o mai bună localizare a trombului (EkoSonic Endovascular System) [19]. Studii precum SEATTLE II, ULTIMA și altele, nu au raportat hemoragii intracraniene sau fatale secundare trombolizei locale dar sunt necesare studii suplimentare [15,17,20,21].

Asocierea anticoagularii parenterale și tratamentul fibrinolitic reprezintă o problemă particulară în TEP. Mulți pacienți cu indicație de tromboliză se află deja pe tratament anticoagulant parenteral inițiat la momentul diagnosticării tromboembolismului. Dacă pacientul este anticoagulat cu heparină nefracționată (HNF) și se alege un trombolitic fibrin-specific (alteplază), cele două terapii se pot administra în paralel. Dacă însă fibrinoliza se efectuează cu streptokinază, se recomandă întreruperea heparinei pe durata terapiei fibrinolitice și reluarea acesteia imediat după terminarea trombolizei. În cazul în care s-au administrat anterior heparine cu masă moleculară mică sau fondaparină, schema de anticoagulare va rămâne nemodificată în cazul apariției necesității fibrinolizei. Dacă s-a decis necesitatea trombolizei anterior inițierii heparinoterapiei, se va începe administrarea de HNF în paralel cu tromboliticele fibrin-specifice și doar după finalizarea trombolizei în cazul streptokinazei [5].

La pacienții cu tromb mobil la nivelul cordului drept, beneficiile trombolizei rămân controversate. Rezultate bune au fost raportate în unele serii, dar în alte rapoarte mortalitatea pe termen scurt a depășit 20% în ciuda trombolizei [16]. Totuși, în astfel de cazuri, beneficiul depășește riscul atunci când pacientul îndeplinește criteriile de tromboliză amintite anterior.

Complicații hemoragice

În ciuda beneficiului clar al trombolizei în ceea ce privește reperfuzia, utilizarea acestei terapii este mult limitată de potențialele complicații cu risc vital. Identificarea contraindicațiilor cât și a pacienților la risc crescut este esențială. Tromboliza la pacienți cu contraindicații relative se va decide doar dacă raportul beneficiu/risc este favorabil pacientului și trebuie știut că în această situație riscul de complicații majore este mare, necesitând intervenții rapide în caz de complicații. Principalele complicații ale trombolizei sunt hemoragiile, cerebrale sau non-cerebrale. Hemoragiile majore și în special cele intracraniene au risc vital crescut. O altă complicație posibilă este reacția alergică, întâlnită în special la administrarea de streptokinază.

Un studiu retrospectiv ce a inclus peste 91.000 de pacienți cu TEP, raportează utilizarea trombolizei la 13,2% din pacienții ce au necesitat suport vasopresor și la 1,6% din pacienții fără suport vasopresor. În grupul pacienților trombolizați, rata hemoragiilor intracraniene a fost de 0,8% comparativ cu 0,08% la cei netrombolizați, hemoragiile majore au fost raportate la 13% respectiv 3%, hemoragii majore ce au necesitat transfuzie 2,5 vs 0,05% [22]. Într-o metaanaliză a mai multor studii ce a inclus peste 2000 de pacienți cu TEP au fost raportate hemoragii majore la 9,46% din pacienții trombolizați comparativ cu 3,75% la cei anticoagulați, iar hemoragiile intracraniene au fost raportate la 1,47% comparativ cu 0,02% [18]. Majoritatea studiilor nu au identificat diferențe semnificative în ceea ce privește agentul trombolitic utilizat și riscul hemoragic însă s-au raportat asocieri dependente de doză [23].

Studiile ce au urmărit riscul hemoragic în cazul trombolizei pe cateter la pacienți cu TEP, au raportat un risc mai mare comparativ cu pacienții anticoagulați în monoterapie, dar fără hemoragii intracraniene sau fatale secundare trombolizei. Deși această remarcă pare promițătoare în reducerea riscului de hemoragii majore, sunt necesare studii pe loturi mai mari de pacienți [15,20,21].

În sprijinul identificării situațiilor la risc crescut de hemoragii au fost stabilite în urma studiilor mai multe modalități de evaluare printre care scorul CRUSADE (*Figura 1*) aplicabil pacienților cu sindroame coronariene acute. Acesta include mai mulți parametri printre care hematocritul, clearance-ul creatininei, valoarea tensiunii arteriale, frecvența cardiacă, sexul feminin și asocierea diabetului zaharat, a bolii vasculare și a insuficienței cardiace [27].

Figura 1. Calculator scor CRUSADE

Hemoragiile majore apărute în timpul trombolizei impun oprirea administrării tromboliticului și măsuri suportive (compresie dacă este posibilă, repleție volemică, transfuzie plasmă proaspătă congelată/ crioprecipitat/masă trombocitară). Antidotul specific al agenților fibrinolitici este acidul aminocaproic, dar acesta trebuie utilizat doar în situațiile cu risc vital deoarece inhibă inclusiv fibrinoliza intrinsecă și poate agrava fenomenele trombotice, inclusiv apariția coagulării intravasculare diseminate [24]. Acidul aminocaproic se administrează intern sau intravenos. Intern, se indică câte 5g (100 ml) ulterior la fiecare oră câte 1g (20 ml) timp de 8h. Pentru obținerea unui efect rapid se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă până la 100 ml soluție (5g) în 15-30 min. Pe parcursul primei ore se administrează în doze de 4-5g, iar în hemoragie persistentă (pană la oprirea acesteia) se administrează câte 1g la fiecare oră [26].

Când se folosesc agenți fibrin-specifici iar nivelul fibrinogenului este scăzut, administrarea de plasmă proaspătă congelată sau crioprecipitat par a fi adecvate contextului fiziopatologic. Totuși, la dozele de trombolitic recomandate actual, fibrinogenul nu scade semnificativ. Un alt parametru ce poate fi urmărit este nivelul D-dimerilor ce poate indica consum crescut de trombocite, iar administrarea de masă trombocitară poate fi utilă în acest context [25]. Efectul heparinei în cazul în care a fost administrată în paralel poate fi neutralizat prin administrarea antidotului său - sulfat de protamină. Fiecare mg de protamină neutralizează cca 100 UI heparină [24]. Dacă nu se cunoaște cantitatea de heparină administrată se începe cu 10 mg (1ml) protamină cu repetarea dozei peste 20 minute dacă aPTT nu s-a normalizat [26].

Trebuie ținut cont că numeroase alte complicații pot să apară în timpul sau post tromboliză secundare patologiei de bază sau eșecului terapiei

trombolitice, de la aritmii de reperfuzie până la ruptură de cord și șoc cardiogen.

De asemenea pentru prevenirea complicațiilor hemoragice, intervențiile chirurgicale se amână la pacienții care au primit trombolitic, până la normalizarea probelor de coagulare. În cazul în care intervenția nu poate fi amânată se pot folosi, pe lângă produse de sânge care substituie factorii coagulării afectați, antifibrinolitice (acidul aminocaproic și acidul tranexamic) [26].

Concluzii

Tromboliza rămâne o terapie de reperfuzie extrem de importantă, scăzând mortalitatea semnificativ în patologiile pentru care este aprobată.

Beneficiul maxim se obține în primele ore de la debutul simptomatologiei, motiv pentru care este necesară o recunoaștere rapidă a indicațiilor. Tromboliza intraarterială prin abord endovascular pare să fie o alternativă promițătoare, cu reducerea riscurilor trombolizei sistemice în special scăderea riscului de hemoragii majore, dar cu asocierea riscului de complicații specifice abordului endovascular.

Riscul hemoragic major, impune o selecție atentă a pacienților ce pot beneficia de această terapie prin excluderea contraindicațiilor cât și o abordare promptă a eventualelor complicații. La momentul actual, tratamentul hemoragiilor secundare administrării de trombolitice este heterogen și sunt necesare studii suplimentare pentru stabilirea unei atitudini terapeutice corecte și eficiente.

Bibliografie:

1. Keith Fox, Harvey White, Jessica Opie, Bernard Gersh, Lionel Opie. Antithrombotic Agents: Platelet Inhibitors, Anticoagulants and Fibrinolytics. In: Lionel Opie, Bernard Gersh. *Drugs for the Heart*. 7th edition. Saunders. 2009. P 293-340
2. Adrian Mereuta, Radu Stavaru. Agenti Antitrombotici. In: Carmen Ginghina, editors. *Compendiu de terapie a bolilor cardiovasculare*. Editura Medicala. 2016. P 69-84
3. Alessi MC¹, Poggi M, Juhan-Vague I., Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2007 Jun;18(3):240-5.
4. Ph. Gabriel Steg ,Stefan K. James, Dan Atar, Luigi P. Badano ,Carina Blomstrom-Lundqvist, Michael A. Borger et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33 , 2569–2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215
5. Stavros V. Konstantinides, Adam Torbicki, Giancarlo Agnelli, Nicolas Danchin , David Fitzmaurice , Nazzareno Galie et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* (2014) 35 (43): 3033-3073. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
6. A G Stanley, S Fletcher, A Tan, D B Barnett. Is warfarin a contraindication to thrombolysis in acute ST elevation myocardial infarction? *Heart*. 2006 Aug; 92(8): 1145–1146. doi: 10.1136/hrt.2005.062158
7. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 359 :2651 – 2662
8. Anatolij Truhlá, Charles D. Deakin, Jasmeet Soar , Gamal Eldin Abbas Khalifa , Annette Alfonso ,Joost J.L.M. Bierens et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 95 (2015) 148–201
9. Diana Cimpoesu, Antoniu Petris. Tromboembolismul pulmonar: tromboliza în resuscitarea cardiopulmonară. In: Antoniu Petris, Diana Tint, Gabriel Tatu-Chitoiu, Calin Pop. *Tromboembolismul pulmonar- o abordare contemporana*. Editura Pim. 2015. P 193-198
10. Antman EM. ST elevation Myocardial Infarction: pathology, pathophysiology and clinical features. 2012
11. Morisson LJ, Veerbeek PR, et al Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction, *JAMA* 2000. May 24-31;283(20):2686-92.
12. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673-682 [September 2, 1993](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299333) DOI: 10.1056/NEJM199309023291001
13. Meyer G, Vicaute E et al. Fibrinolysis for patient with intermediate risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014
14. Chatterjee S, Chakraborty A et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all cause mortality, major bleeding and intracranial hemorrhage. *JAMA* 2014
15. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Aug 24;8(10):1382-92. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.020.
16. Marius Marcian Vintila. Tromboembolismul pulmonar. In: Eduard Apetrei. *Cardiologie Clinica*. Editura Callisto. 2015. P 721-738
17. Sista AK¹, Kearon C². Catheter-Directed Thrombolysis for Pulmonary Embolism: Where Do We Stand? *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Aug 24;8(10):1393-5. doi: 10.1016/j.jcin.2015.06.009.
18. Tzu-Fei Wang, Alessandro Squizzato, Francesco Dentali, and Walter Ageno. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood*. 2015 Apr 2; 125(14): 2191–2199
19. Engelberger RP¹, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(12):758-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehu029. Epub 2014 Feb 3.
20. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014 Jan 28;129(4):479-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544. Epub 2013 Nov 13
21. Macovei L¹, Presura RM, Arsenescu Georgescu C. Systemic or local thrombolysis in high-risk pulmonary embolism. *Cardiol J*. 2015;22(4):467-74. doi: 10.5603/CJ.a2014.0103. Epub 2015 Jan 7.
22. Bradford MA, Lindenauer PK, Walkey AJ. Practice patterns and complication rates of thrombolysis for pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Oct;42(3):313-21. doi: 10.1007/s11239-016-1349-0.
23. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014 Mar;133(3):357-63. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.026. Epub 2013 Dec 23.
24. Wanda L Rivera-Bou. Thrombolytic Therapy. <http://emedicine.medscape.com/article/811234-overview>
25. Marder, VJ. Thrombolytic therapy. In: Kitchens, CS.; Alving, BM.; Kessler, CM., editors. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 2. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007. p. 491-501
26. Daniela Filipescu. Ghid de evaluare preoperatorie a riscului hemoragic. In: *Actualitati in anestezie, terapie intensive si medicina de urgenta*. Timisoara. 2006
27. <http://www.crusadebleedingscore.org/#>