

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневич

13.04.2012

Регистрационный № 020-0212

## **СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА** инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и  
нейрохирургии»;

УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

АВТОРЫ:

д-р мед. наук, проф. Лихачев С.А.

канд. мед. наук, доц. Кулеш С.Д.

д-р мед. наук, проф. Ляликов С.А.

канд. мед. наук Астапенко А.В.

Шумскас М.С.

Минск 2012

Системная (внутривенная) тромболитическая терапия ишемического инсульта (ИИ) является наиболее полезным доказанным вмешательством.

Анализ результатов лечения первых 56 пациентов с ИИ методом системной тромболитической терапии (сТЛТ) в Республике Беларусь показывает, что удельный вес больных с функциональной независимостью в повседневной жизни через 3 мес после сТЛТ (от 0 до 2 баллов по модифицированной шкале Рэнкина) является высоким (41,1%), однако не достигает уровня Европейского регистра SITS-MOST (54,8%). Клинико-лабораторные и клинико-нейровизуализационные сопоставления в данной когорте позволили установить, что при отборе пациентов, имеющих показания для сТЛТ в соответствии с существующими нормативными и рекомендательными документами, в группу реперфузионной терапии могут попадать пациенты с тяжелым инсультом, у которых сТЛТ не оказывает терапевтического эффекта, а заболевание заканчивается летальным исходом. Кроме того, в указанных документах имеется ряд несоответствий, разночтений и нечеткостей формулировок, касающихся противопоказаний для проведения сТЛТ.

Настоящая инструкция разработана с целью практического использования детализированного алгоритма сТЛТ в модификации, позволяющей на основе многофакторного анализа признаков, ассоциированных с благоприятным исходом сТЛТ, повысить эффективность реперфузионной терапии ИИ в повседневной клинической практике.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ**

1. Лабораторное оборудование для неотложных анализов: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, гликемия, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО).

2. Электрокардиограф.

3. Аппарат для нейровизуализации: рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) с напряженностью поля 1 Тл и более.

4. Шкала инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS, Brott T. et al., 1989).

5. Персональный компьютер с установленной программой Excel и записанным файлом Прогноз\_сТЛТ.xls (доступен для скачивания по адресу <http://www.grsmu.by/page/open/review/232>)<sup>1</sup>.

6. Препарат «Актилизе» (МНН алтеплаза).

---

<sup>1</sup> На компакт-диске файл находится по адресу: Metod\PDF\soft\020-0212-prognoz.xls. Для работы с файлом необходимо скопировать его на жесткий диск компьютера.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый ишемический инсульт у пациента в возрасте от 18 до 80 лет в течение первых 3 ч от начала развития симптомов инсульта, после исключения внутрисерепного кровоизлияния, с помощью методов нейровизуализации (РКТ/МРТ) и наличия следующих условий: неврологический дефицит инвалидизирующий (приводит к зависимости от окружающих и/или оценивается в 4 и более баллов по шкале NIHSS); время начала симптомов инсульта четко определено.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Значительное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес.
2. Кровотечение (любой интенсивности) из желудочно-кишечного тракта или мочевых путей в течение предыдущих 21 дня.
3. Геморрагический диатез (тромбоцитопатия, коагулопатия или вазопатия);
4. Прием пациентом пероральных антикоагулянтов (варфарин, фенилин), если значение МНО  $> 1,3$  в момент принятия решения о сТЛТ.
5. Любые повреждения центральной нервной системы в анамнезе (новообразования, аневризмы, хирургические вмешательства на головном или спинном мозге).
6. Внутрисерепное кровоизлияние в анамнезе (субарахноидальное, внутримозговое, субдуральное).
7. Подозрение на наличие внутрисерепного кровоизлияния.
8. Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД  $\geq 180$  мм рт.ст. или диастолическое АД  $\geq 110$  мм рт.ст.);
9. Обширное хирургическое вмешательство или значительная травма в течение предыдущих 3 мес.
10. Травматичный или длительный ( $>2$  мин) наружный массаж сердца, роды в течение предыдущих 10 дней.
11. Недавняя (менее 10 дней) пункция недоступного прижатию (некомпримируемого) кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены).
12. Тяжелые заболевания печени, в т. ч. печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит.
13. Геморрагическая ретинопатия и другие геморрагические заболевания глаз.
14. Бактериальный эндокардит, перикардит;
15. Перенесенный инфаркт миокарда в течение 3 предыдущих мес.
16. Острый панкреатит.
17. Документально подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (острая или обострение хронической), язвенный колит (острый или обострение хронического) в течение последних 3 мес.

18. Варикозное расширение вен пищевода, артериальные аневризмы, артериовенозные мальформации.

19. Новообразование с повышенным риском развития кровотечения.

20. Повышенная чувствительность к компонентам препарата (активный ингредиент – алтеплаза; вспомогательные вещества – L-аргинин, фосфорная кислота, полисорбат).

21. Начало симптомов ишемического инсульта более чем за 3 ч до начала инфузии или отсутствие точных сведений о времени начала симптомов.

22. Малый неврологический дефицит (изолированные дизартрия, гипестезия или атаксия, легкий парез), соответствующий 0–3 баллам по шкале инсульта NIHSS, или быстрый регресс симптоматики (до малого неврологического дефицита или до полного исчезновения) к моменту начала инфузии.

23. Тяжелый инсульт по клиническим данным – более 25 баллов по шкале NIHSS.

24. Тяжелый инсульт по данным нейровизуализации (гиподенсивность или ранние ишемические изменения в более 1/3 полушария при бесконтрастной РКТ).

25. Судорожный припадок в начале инсульта.

26. Перенесенный инсульт (любой тип) в течение 3 предыдущих мес.

27. Среднетяжелая или тяжелая черепно-мозговая травма в течение предыдущих 3 мес.

28. Перенесенный инсульт (все типы, любые сроки) и наличие сахарного диабета.

29. Применение гепарина в предшествующие 48 ч, если АЧТВ превышает верхнюю границу нормы в момент принятия решения о сТЛТ.

30. Применение антиагрегантов на момент инфузии и в течение первых 24 ч после инфузии.

31. Число тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

32. Систолическое артериальное давление  $\geq 180$  мм рт. ст., или диастолическое артериальное давление  $\geq 110$  мм рт. ст., или необходимость применения интенсивной терапии (внутривенное введение препаратов) для снижения артериального давления до этих границ.

33. Уровень глюкозы в крови менее 2,7 ммоль/л или более 22,2 ммоль/л.

34. Беременность или кормление грудью.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

Последовательность действий при осуществлении способа представлена следующим образом.

*1. Выявление пациента, имеющего показания для сТЛТ, и его экстренная госпитализация.*

*2. Предварительный анализ показаний и противопоказаний.*

*3. Лабораторное обследование.*

Проводят общий анализ крови (включая количество тромбоцитов), биохимическое исследование крови (глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин, АлАТ, АсАТ), определяют показатели коагулограммы (АЧТВ, МНО, тромбиновое время, фибриноген, этаноловый тест, спонтанный фибринолиз, гематокрит), определяют группу крови, проводят общий анализ мочи и запись ЭКГ. При этом в режиме неотложного анализа – эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, гликемия, АЧТВ, МНО, запись ЭКГ.

4. Экстренное нейрорадиологическое обследование (РКТ/МРТ).

5. Окончательный анализ показаний и противопоказаний; прогнозирование 3-месячного исхода сТЛТ.

Благоприятный прогноз – наличие через 3 мес от момента начала ИИ состояния независимости в повседневной жизни, что соответствует 0–2 баллам по модифицированной шкале Рэнкина (мШР). Неблагоприятный прогноз – смерть (от любых причин) или состояние зависимости от окружающих (инвалидизирующий дефект, балл по мШР 3–5).

Прогнозирование осуществляют путем анализа клинико-анамнестических данных: возраст и пол пациента, продолжительность временного промежутка от начала ИИ до введения алтеплазы (время инсульт–игла, ВИИ), наличие артериальной гипертензии (АГ) в прошлом, застойной сердечной недостаточности (хронической сердечной недостаточности II А стадии и выше), прием антиагрегантов накануне инсульта, текущий уровень систолического артериального давления (сАД), значение АЧТВ, уровень гликемии, тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS, масса тела пациента (Кулеш С.Д. и др., 2011). Кроме того, оценивают тяжесть инсульта по результатам нейрорадиологического исследования. Инсульт относят к тяжелым по данным нейровизуализации при наличии: 1) ранних ишемических изменений при бесконтрастной рентгеновской компьютерной томографии в 3-х и более регионах ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) (Barber P.A. et al., 2000); и/или 2) области сниженного по сравнению с симметричным регионом противоположного полушария объема церебральной крови (CBV) при перфузионной компьютерной томографии, площадью более 1/3 территории средней мозговой артерии; и/или 3) при наличии зоны повышенного сигнала на диффузионно-взвешенном изображении (DWI) магнитно-резонансной томографии площадью более 1/3 территории средней мозговой артерии.

Полученные значения подставляют в дискриминантные уравнения  $y_1$  и  $y_2$  по формулам:

$$y_1 = -70,7000 + 0,4047m_1 + 4,5157m_2 + 0,1503m_3 - 3,3782m_4 + 2,0269m_5 - 7,6638m_6 + 0,3244m_7 + 0,5732m_8 - 0,3715m_9 + 0,5544m_{10} + 0,3642m_{11} - 4,5789m_{12},$$

$$y_2 = -83,9280 + 0,4612m_1 + 2,6645m_2 + 0,1963m_3 + 0,4800m_4 + 5,3562m_5 - 10,1523m_6 + 0,2603m_7 + 0,6642m_8 - 1,1815m_9 + 1,0213m_{10} + 0,4255m_{11} + 0,0668m_{12},$$

где  $m_1$  – возраст пациента в годах;

$m_2 = 1$ , если пациент мужского пола и  $m_2 = 0$ , если пациент женского пола;

$m_3$  – ВИИ в мин;  
 $m_4 = 1$  при наличии АГ в анамнезе и  $m_4 = 0$  при отсутствии АГ в анамнезе;  
 $m_5 = 1$  при наличии застойной сердечной недостаточности и  $m_5 = 0$  при отсутствии застойной сердечной недостаточности;  
 $m_6 = 1$ , если пациент накануне принимал антиагреганты и  $m_6 = 0$ , если нет;  
 $m_7$  – сАД перед началом сТЛТ (мм рт.ст.);  
 $m_8$  – АЧТВ перед началом сТЛТ (с);  
 $m_9$  – гликемия перед началом сТЛТ (ммоль/л);  
 $m_{10}$  – тяжесть неврологического дефицита в баллах по шкале инсульта NIH;  
 $m_{11}$  – масса тела пациента (кг);  
 $m_{12} = 1$ , если по данным нейровизуализации инсульт расценивается как тяжелый и  $m_{12} = 0$ , если по данным нейровизуализации инсульт не расценивается как тяжелый.

Благоприятный исход сТЛТ через 3 мес ( $mШР < 3$ ) прогнозируют, если  $y_1 \geq y_2$ . Если  $y_1 < y_2$ , прогнозируют высокий риск неблагоприятного исхода сТЛТ в течение 3 мес (смерть или зависимость от окружающих в повседневной жизни,  $mШР \geq 3$ ). Для ускорения расчетов значения переменных необходимо вносить в соответствующие ячейки таблицы Excel файла Прогноз\_сТЛТ.xls, тогда значения  $y_1$ ,  $y_2$  и характер прогноза выводятся автоматически.

Чувствительность предлагаемой дискриминантной модели составляет 95,5%, специфичность – 90,0%. Прогностическая значимость положительного результата – 87,5%; отрицательного – 96,4%. Общая прогностическая значимость 92,3%.

#### *6. Принятие решения о проведении сТЛТ.*

Вариант А. Пациент имеет показания и не имеет противопоказаний для сТЛТ. Прогноз 3-месячного исхода сТЛТ – благоприятный. Проведение реперфузионной терапии будет безопасным, эффективным и позволит минимизировать неврологический дефицит (достигнуть состояния независимости пациента в повседневной жизни) в течение 3 мес. от начала инсульта,  $mШР$  0-2.

Вариант Б. Пациент имеет показания и не имеет противопоказаний для сТЛТ. Прогноз 3-месячного исхода сТЛТ – неблагоприятный. Проведение реперфузионной терапии будет безопасным, однако, вероятно, неэффективным, и не позволит минимизировать неврологический дефицит (достигнуть состояния независимости пациента в повседневной жизни) в течение 3 мес от начала инсульта,  $mШР$  3-6.

*7. Направление пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (палату интенсивной терапии).*

#### *8. Введение алтеплазы; сопутствующая терапия.*

Алтеплазу при сТЛТ больных ИИ вводят внутривенно в дозе 0,9 мг препарата на 1 кг массы тела (максимальная доза 90 мг). Для получения конечной концентрации алтеплазы 1 мг/мл (восстановленный раствор) во флакон Активлизе, содержащий сухое вещество, должен быть добавлен весь объем прилагаемого растворителя (воды для инъекций). Первоначально 10%

общей дозы назначается болюсным введением, затем оставшаяся часть восстановленного раствора разводится физиологическим раствором (минимальная концентрация 0,2 мг/мл, дальнейшее разведение водой для инъекций или растворами на основе углеводов не допускается), проводится инфузия в течение 60 мин. Препарат Актилизе нельзя смешивать с другими лекарственными средствами ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения.

Сопутствующая терапия определяется Клиническими протоколами диагностики и лечения больных с патологией нервной системы, при этом в первые 24 ч после начала сТЛТ следует избегать приема ацетилсалициловой кислоты или внутривенного введения гепарина. Если применение гепарина требуется по другим показаниям, его доза не должна превышать 10 000 МЕ в день, а препарат вводится подкожно. Целевое АД в 1-е сут от начала лечения: систолическое – менее 180 мм рт. ст., диастолическое – менее 110 мм рт. ст. В течение 1 сут необходимо избегать внутримышечных инъекций, а также центральных вен, катетеризирования мочевого пузыря из-за повышенного риска кровотечения.

*9. Мониторинг жизненно важных функций, неврологического статуса и лабораторных показателей через 2 ч от начала введения алтеплазы.*

*10. Мониторинг жизненно важных функций, неврологического статуса и лабораторных показателей через 24 ч от начала введения алтеплазы.*

*11. Повторное нейрорадиологическое исследование через 24-36 ч.*

*12. Перевод в неврологическое отделение через 24-48 ч.*

*13. Мониторинг неврологического статуса и лабораторных показателей через 7 суток от начала введения алтеплазы.*

*14. Повторное нейрорадиологическое исследование через 7 сут.*

*15. Выписка из стационара в плановые сроки.*

*16. Мониторинг неврологического статуса и степени ограничения жизнедеятельности по шкале Рэнкина через 3 мес.*

## **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

При использовании предлагаемого способа следует уделять особое внимание установлению времени начала симптомов инсульта, так как соблюдение 3-часового интервала является одним из основополагающих требований при сТЛТ. Задача облегчается при остром развитии симптомов в присутствии очевидца, так как нарушения речи и угнетение сознания вследствие инсульта затрудняют получение анамнестических сведений от самого больного. В случаях, когда инсульт развивается во время ночного сна или в отсутствие очевидца, временем начала необходимо считать момент, когда пациента последний раз наблюдали бессимптомным.