

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ



Первый заместитель Министра

_____ Д.Л.Пиневиц

_____ 201 2 г.

Регистрационный № 020-0212

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

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»;

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»;

Учреждение здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница»

АВТОРЫ:

доктор медицинских наук, профессор Лихачев С.А.;

кандидат медицинских наук, доцент Кулеш С.Д.;

доктор медицинских наук, профессор Ляликов С.А.;

кандидат медицинских 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 месяца 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 проведения 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 Тесла 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_сГЛТ.xls (доступен для скачивания по адресу <http://www.grsmu.by/page/open/review/232>).

6. Препарат «Актилизе» (МНН алтеплаза).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый ишемический инсульт у пациента в возрасте от 18 до 80 лет в течение первых 3 часов от начала развития симптомов инсульта, после исключения внутрочерепного 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 месяцев;

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) внутричерепное кровоизлияние в анамнезе (субарахноидальное, внутримозговое, субдуральное);
- 7) подозрение на наличие внутричерепного кровоизлияния;
- 8) тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.);
- 9) обширное хирургическое вмешательство или значительная травма в течение предыдущих 3 месяцев;
- 10) травматичный или длительный (>2 мин.) наружный массаж сердца, роды в течение предыдущих 10 дней;
- 11) недавняя (менее 10 дней) пункция недоступного прижатию (некомпрессируемого) кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены);
- 12) тяжелые заболевания печени, в том числе 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 месяцев;

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 трех месяцев;

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 часа 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 месяцев;

27) среднетяжелая или тяжелая черепно-мозговая травма в течение предыдущих 3 месяцев;

28) перенесенный инсульт (все типы, любые сроки) и наличие сахарного диабета;

29) применение гепарина в предшествующие 48 часов, если АЧТВ превышает верхнюю границу нормы в момент принятия решения о сТЛТ;

30) применение антиагрегантов на момент инфузии и в течение первых 24 часов после инфузии;

31) число тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$;

32) систолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт. ст., или диастолическое артериальное давление ≥ 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 месяца 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 клиничко-анамнестических данных о возрасте и поле пациента, продолжительности временного промежутка от начала ИИ до введения алтеплазы (время инсульт–игла, ВИИ), наличии артериальной гипертензии (АГ) в прошлом, наличии застойной сердечной недостаточности (хронической сердечной недостаточности II A стадии и выше), приеме антиагрегантов накануне инсульта, текущем уровне систолического артериального давления (сАД), значении АЧТВ, уровне гликемии, тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS, массе 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 и более регионах ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) (Barber P.A. et al., 2000); и/или 2) при наличии 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 минутах;

$m_4 = 1$ 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 в мм рт.ст.;

m_8 – АЧТВ перед началом сТЛТ в секундах;

m_9 – гликемия перед началом сТЛТ в ммоль/л;

m_{10} – тяжесть неврологического дефицита в баллах по шкале инсульта NIH;

m_{11} – масса тела пациента в килограммах;

$m_{12} = 1$, 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 месяца ($mШР < 3$) прогнозируют, если $y_1 \geq y_2$. Если $y_1 < y_2$, прогнозируют высокий риск неблагоприятного исхода сТЛТ в течение 3 месяцев (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%. Прогностическая значимость отрицательного результата – 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 месяцев 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 месяцев от начала инсульта, мШР 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 кг массы тела (максимальная доза 90 мг). Для получения конечной концентрации алтеплазы 1 мг/мл (восстановленный раствор) во флакон Актилизе, 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) и проводится инфузия в течение 60 минут. 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 часа после начала сТЛТ следует избегать применения 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 первые сутки от начала лечения: систолическое – менее 180 мм рт. ст., диастолическое – менее 110 мм рт. ст. В течение суток необходимо избегать внутримышечных инъекций, катетеризирования центральных вен, катетеризирования мочевого пузыря из-за повышенного риска кровотечения.

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

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

11. Повторное нейрорадиологическое исследование через 24-36 часов.

12. Перевод в неврологическое отделение через 24-48 часов.

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

14. Повторное нейрорадиологическое исследование через 7 суток.

15. Выписка из стационара в плановые сроки.

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

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.

УТВЕРЖДАЮ

(наименование учреждения,

в котором проведено внедрение

(руководитель учреждения,

в котором проведено внедрение

« ____ » _____ 201_ г.

А К Т

учета практического использования инструкции по применению

1. Инструкция по применению: «Способ повышения эффективности системной тромболитической терапии ишемического инсульта»

2. Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь
13.04.2012, регистрационный № 020-0212

(дата, номер регистрации)

3. Кем предложена разработка (авторы-разработчики)

Лихачев С.А., Кулеш С.Д., Ляликов С.А., Астапенко А.В., Шумскас М.С.

1. Материалы инструкции использованы для _____

2. Где внедрено _____

наименование лечебного учреждения

6. Результаты применения метода за период с _____ по _____
общее кол-во наблюдений « ____ »

положительные « ____ »

отрицательные « ____ »

7. Эффективность внедрения (восстановление трудоспособности, снижение заболеваемости, рациональное использование коечного фонда, врачебных кадров и медицинской техники) _____

8. Замечания, предложения: _____

Ответственный/е

за внедрение должность _____ И.О.Ф.

подпись

Примечание: Акт о внедрении направляется организации-разработчику