

ИТОГИ 20-ЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: СОВРЕМЕННАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ПРОТОКОЛА

Андреева М.А., Федулов А.С., Минзар И.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»
УЗ «9ГКБ»

Ключевые слова: инфаркт мозга, тромболизис

Резюме: в статье освещаются основные вопросы дифференцированного подхода к применению системного тромболизиса при инфаркте мозга, вопросы проведения тромболизиса при инфаркте мозга у пациентов с сопутствующим ОКС, результаты проведения тромболизиса в УЗ «9ГКБ» за период 2015г.

Актуальность. Системная тромболитическая терапия при инфаркте мозга доказала свою эффективность и безопасность за двадцатилетний период существования метода. Однако частота использования тромболизиса сохраняется на низком уровне, составляя около 4% от общего числа случаев ишемического инсульта, что вызывает обоснованную озабоченность среди экспертов. В качестве основных причин, ограничивающих применение метода у пациентов, поступающих в клинику в пределах терапевтического окна, называют консервативность неврологов, задержки на этапе диагностики и жесткие рамки существующего протокола [1].

Показания и противопоказания к тромболизису были сформированы на этапе первичной оценки метода путем согласованного мнения экспертов в 1995г.[2]. Проведенные последующие клинические исследования не доказали целесообразность многих сформулированных противопоказаний в реальной клинической практике либо превышение уровня их значимости для пациента. По мнению экспертов, видоизменение протокола тромболизиса и активное внедрение эндоваскулярных вмешательств при ишемическом инсульте позволит увеличить количество пациентов, получивших реперфузионную терапию, и может составить 20% от общего числа[3].

Значимым шагом на пути к достижению этой цели стало расширение терапевтического окна для системного тромболизиса с 3 до 4,5 часов от начала симптомов.[4] Удлинение времени терапевтического окна служит для увеличения шансов пациента получить специфическую терапию инсульта и не должно восприниматься, как увеличение времени для принятия решения о тромболизисе. Положительные результаты максимальны при раннем старте терапии (до 90 мин), при этом диагностический этап для тромболизиса не должен превышать 60 мин от поступления пациента в клинику (класс 1, уровень доказательности А).

Отдельно оговариваются категории пациентов, проведение тромболизиса которым допустимо только в пределах 3-х часового терапевтического окна, в связи с высоким риском осложнений: пациенты

старше 80 лет, пациенты с повторным инсультом на фоне сахарного диабета, пациенты, получающие оральные антикоагулянты, независимо от уровня МНО, пациенты с тяжелым инсультом (оценка по шкале NIHSS >25), наличие у пациента по данным нейровизуализации гиподенсивной зоны ишемии > 1/3 зоны кровоснабжения СМА [5]

Показания и противопоказания к тромболизису претерпели определенные изменения, что отражено в табл.1 и табл.2 [5, 6]

Таблица 1. Эволюция протокола показаний к тромболизису: сравнительная характеристика

№ п/п	Показания для тромболизиса	Современные видоизменения протокола
1.	Острый ишемический инсульт	
2.	Пациент в возрасте от 18 до 80 лет	Возраст >18лет Возраст моложе 18 лет – может вводиться отдельным категориям пациентов, несмотря на существующую инструкцию по применению (класс 3, уровень доказательности С) Верхняя планка возраста не устанавливается – предлагается оценка степени независимости пациента от помощи окружающих до возникновения инсульта (уровень по шкале Рэнкина <4баллов)
3.	Неврологический дефицит инвалидирующий (приводит к зависимости от окружающих и/или оценивается в 4 и более баллов по шкале инсульта NIHSS)	Неврологический дефицит оценивается индивидуально с учетом его влияния на повседневную активность и профессиональную деятельность, необходимое количество баллов по шкале NIHSS не устанавливается
4.	Время начала симптомов инсульта четко определено, начало лечения в течение первых 3 часов от момента развития симптомов инсульта	Начало лечения в течение 4,5 часов от момента развития симптомов инсульта
5.	Исключено внутримозговое кровоизлияние с помощью методов нейровизуализации (РКТ/МРТ)	–

Таблица 2. Эволюция противопоказаний к тромболизису: сравнительная характеристика

№ п/п	Абсолютные противопоказания к тромболизису	Современные видоизменения протокола
1.	Значительное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев	При кровотечении в анамнезе могут быть рассмотрены эндоваскулярные вмешательства
2.	Кровотечение (любой интенсивности) из желудочно-кишечного тракта или мочевых путей в течение предыдущих 21 дней	Могут быть рассмотрены эндоваскулярные вмешательства

3.	Геморрагический диатез (тромбоцитопатия, коагулопатия или вазопатия)	Абсолютное противопоказание
4.	Прием пациентом пероральных антикоагулянтов (варфарин, фенилин), если значение МНО >1,3 в момент принятия решения о ТЛТ	Значение МНО >1,7 или ПВ >15с при МНО 1,4-1,7 тромболизис может быть рассмотрен. При МНО < 1,4 терапевтический эффект варфарина не достигнут, не ожидается увеличение риска кровотечения у данной категории больных при проведении ТЛТ до 3-х часов от развития симптомов
5.	Любые повреждения ЦНС в анамнезе (новообразования, аневризмы, хирургические вмешательства на головном или спинном мозге)	Относительное противопоказание, необходима индивидуальная оценка риска, могут быть рассмотрены эндоваскулярные вмешательства
6.	Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе (субарахноидальное, внутримозговое, субдуральное)	Риск повторного кровоизлияния зависит от давности ВМК, его размера, причины возникновения, вида и объема оперативного вмешательства (клипирование аневризмы, эвакуация гематомы), размера постинсультной кисты. Рассматривается возможность индивидуального подхода к таким пациентам
7.	Подозрение на наличие внутричерепного кровоизлияния	КТ-картина геморрагического инсульта – абсолютное противопоказание Невозможность выполнения КТ - абсолютное противопоказание к тромболизису, все подозрения должны быть сняты до инициации терапии.
8.	Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД \geq 180 мм рт.ст. или диастолическое АД \geq 110 мм рт.ст.)	Если необходимый уровень АД может быть достигнут гипотензивной терапией, проведение ТЛТ безопасно
9.	Обширное хирургическое вмешательство или значительная травма в течение предыдущих 3 месяцев	Относительное противопоказание, индивидуальная оценка риска
10.	Травматичный или длительный (>2 мин) наружный массаж сердца, роды в течение предыдущих 10 дней	Травматичный непрямой массаж сердца в течение предыдущих 10 дней, роды \leq 4 недель, могут быть рассмотрены эндоваскулярные вмешательства
11.	Недавняя (менее 10 дней) пункция недоступного прижатию кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены)	Менее 7 дней пункция спадающих вен (яремная, подключичная) пункция артерии (искл. радиальная артерия) при отсутствии адекватной компрессии

12.	Тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит	Абсолютное противопоказание
13.	Геморрагическая ретинопатия и другие геморрагические заболевания глаз	Сроком ≤ 1 мес., возможность лечения обсудить с офтальмологом
14.	Бактериальный эндокардит, перикардит	Абсолютное противопоказание
15.	Перенесенный инфаркт миокарда в течение 3 предыдущих месяцев	Относительное противопоказание, предлагается укорочение сроков до 7 недель
16.	Острый панкреатит	Абсолютное противопоказание
17.	Документально подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (острая или обострение хронической), язвенный колит (острый или обострение хронического) в течение последних трех месяцев	Абсолютное противопоказание, могут быть рассмотрены эндоваскулярные вмешательства
18.	Варикозное расширение вен пищевода, артериальные аневризмы, артериовенозные мальформации	Абсолютное противопоказание
19.	Новообразование с повышенным риском развития кровотечения	Относительное противопоказание, учитывается характер, локализация, давность процесса
20.	Повышенная чувствительность к компонентам препарата (алтеплаза, L-аргинин, фосфорная кислота, полисорбат, гентамицин)	Абсолютное противопоказание
21.	Начало симптомов ишемического инсульта более чем за 3 часа до начала инфузии, или отсутствие точных сведений о времени начала симптомов	Симптомы заболевания развились более 4,5 часов до возможности инициации терапии, могут быть рассмотрены интервенционные методы при возникновении симптомов ≤ 6 часов
22.	Малый неврологический дефицит (изолированные дизартрия, гипестезия или атаксия, легкий парез), соответствующий 0–3 баллам по шкале инсульта NIH, или быстрый регресс симптоматики (до малого неврологического дефицита или до полного исчезновения) к моменту начала инфузии	Относительное противопоказание. Возможно проведение тромболизиса таким пациентом, если дефект ограничивает повседневную либо профессиональную активность (класс 2б, уровень доказательности C). Необходимо проведение срочной ангиографии для определения дополнительных показаний к ТЛТ.
23.	Тяжелый инсульт по клиническим данным – более 25 баллов по шкале инсульта NIHSS	Вероятная польза перевешивает риск осложнений при проведении ТЛТ до 3 часов от развития симптомов.
24.	Кома	Кома вследствие тромбоза базилярной артерии – тромболизис не

		противопоказан при развитии симптомов ≤ 4,5 часов
25.	Тяжелый инсульт по данным нейровизуализации (гиподенсивность или ранние ишемические изменения в более 1/3 полушария при бесконтрастной РКТ)	Абсолютное противопоказание Наличие по данным нейровизуализации зоны гиподенсивности >1/3 средней мозговой артерии
26.	Симптомы субарахноидального кровоизлияния даже при отсутствии подтверждения на КТ	Абсолютное противопоказание
27.	Судорожный припадок в начале инсульта	Исключение тромболизиса для «псевдоинсульта» - постприступного паралича Тодда. При наличии приступа в дебюте истинного инсульта индивидуальная оценка возможности ТЛТ.
28.	Перенесенный инсульт (любой тип) в течение 3 предыдущих месяцев	Относительное противопоказание, индивидуальная оценка риска
29.	Среднетяжелая или тяжелая черепно-мозговая травма в течение предыдущих 3 месяцев	Относительное противопоказание, индивидуальная оценка риска
30.	Перенесенный инсульт (все типы, любые сроки) и наличие сахарного диабета	Индивидуальная оценка при возможности старта терапии в сроки до 3 часов от развития симптомов
31.	Применение гепарина в предшествующие 48 часов, если АЧТВ превышает верхнюю границу нормы в момент принятия решения о ТЛТ	Дополнение к протоколу: низкомолекулярные гепарины (фрагмин, фраксипарин, эноксапарин) в терапевтической дозе в течение 24-36 часов, независимо от показателей АЧТВ, – тромболизис противопоказан. Низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе ≥ 12 часов до развития инсульта – тромболизис не противопоказан
32.	Применение антиагрегантов на момент инфузии и в течение первых 24 часов после инфузии	Относится к стандарту ведения пациента после ТЛТ.
33.	Число тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$	У пациентов, не имеющих в анамнезе тромбоцитопении, ТЛТ может быть инициирована до получения результатов анализа, однако должна быть прекращена при уровне тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$
34.	Систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст., или диастолическое АД ≥ 110 мм. рт. ст., или необходимость применения интенсивной терапии (внутривенное введение препаратов) для снижения АД до этих границ	Не противопоказан, если целевой уровень АД может быть достигнут гипотензивной терапией.

35.	Уровень глюкозы в крови менее 2,7 ммоль/л или более 22,2 ммоль/л	Исключение тромболизиса для «псевдоинсульта». В некоторых протоколах гипергликемия исключена из противопоказаний для ТЛТ. Рекомендуется коррекция гипогликемии с повторной оценкой статуса пациента, уровня глюкозы через 10 мин. При отсутствии улучшения состояния рационально рассмотреть возможность тромболизиса
36.	Беременность или кормление грудью	Относительное противопоказание, кормление грудью не является противопоказанием к тромболизису

Таким образом, современный протокол позволяет увеличить количество пациентов для тромболизиса не только путем расширения границ терапевтического окна, но и с помощью индивидуализированной оценки противопоказаний для каждого пациента при принятии решения о проведении тромболизиса.

Сложным вопросом остается ведение пациентов с острым инфарктом миокарда и сопутствующим ишемическим инсультом. Инфаркт мозга как цереброваскулярное осложнение может развиваться у пациентов с ОКС в различные периоды течения заболевания. Тактика лечения данной категории больных требует уточнения. Тромболитическая терапия при инфаркте мозга противопоказана в первые 3 месяца острого инфаркта миокарда согласно рекомендациям АНА, но не противопоказана согласно европейским рекомендациям. Основными опасениями для использования системного тромболизиса при лечении инфаркта мозга у пациентов с сопутствующим инфарктом миокарда являются: кровоизлияние в зоне формирующегося рубца, с возможным разрывом миокарда; трансформация постинфарктного перикардита в геморрагический, а также эмболия при лизисе внутрижелудочкового тромба. Решающим в вопросе проведения тромболизиса при коморбидном состоянии должен быть анализ типа инфаркта миокарда, оценка кардиальных рисков в дополнение к оценке неврологического дефицита. Учитывая средние сроки формирования рубца при инфаркте миокарда согласно патоморфологическим исследованиям, предлагается укорочение срока противопоказаний к ТЛТ по поводу инсульта при остром инфаркте миокарда до 7 недель. [7, 8]

Рекомендации для пациентов – кандидатов на тромболизис, получавших антикоагулянты, претерпели существенные изменения. В настоящее время учитываются сроки возникновения симптомов, давность последнего применения антикоагулянта, его доза и показатели коагулограммы. Коагулограмма должна выполняться всем пациентам с клиникой инсульта незамедлительно, до осмотра невролога, для обеспечения своевременного решения о проведении тромболизиса в пределах трехчасового терапевтического окна. Исключением являются пациенты,

показатели коагулограммы которых уже превысили «безопасные» для тромболизиса уровни, получающие низкомолекулярные гепарины в терапевтической дозе либо антикоагулянты нового поколения. Применение тромболизиса у пациентов, получающих НОАК, не изучено и, в целом, не рекомендуется. Возможна индивидуальная оценка соотношения «риск-польза» и выполнение тромболизиса, если время от приема последней дозы препарата составило 48 часов при нормальной функции почек и выше 48 часов – при ее снижении при условии нормальных показателей АЧТВ.

Видоизменились представления о роли системного АД при применении тромболизиса. Неконтролируемая артериальная гипертензия (сист. АД >185 мм.рт.ст., диаст. АД >110 мм.рт.ст.) ассоциирована с увеличением количества геморрагических осложнений и снижением функциональных исходов ТЛТ, при сохранении высоких цифр АД в момент введения актилизе. Уровень АД не должен препятствовать назначению пациенту тромболизиса в тех случаях, когда он может быть снижен гипотензивной терапией, назначаемой дифференцированно с учетом стартового АД. Целевой уровень АД (<180/105) должен поддерживаться в течение 24 часов после введения актилизе.

Таблица 3. Коррекция АД с учетом уровня стартового сист./диаст. АД, согласно европейским протоколам:

Сист.АД 185-230, диаст.АД 105-120	<ul style="list-style-type: none"> лабеталол 10-20мг в/в болюсно, при необходимости повторять через каждые 10 мин до суммарной максимальной дозы 300мг, либо 10-20 мг болюсно с последующим введением через инфузамат 2-8мг/мин
Сист.АД >230, диаст.АД >121-140	<ul style="list-style-type: none"> лабеталол 10-20мг в/в болюсно, при необходимости повторять через каждые 10 мин до суммарной максимальной дозы 300мг, либо 10-20 мг болюсно с последующим введением через инфузамат 2-8мг/мин <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> никардипин начальная доза 5мг/час через инфузамат до желаемого уровня АД с титрацией дозы при необходимости (повышение на 2,5мг/час каждые 5 мин до максимальной дозы 15мг/час). При неэффективности – натрия нитропруссид
Диаст.АД>140	<ul style="list-style-type: none"> натрия нитропруссид 0,5мкг/кг/мин с последующим титрованием дозы

Необходима разработка дифференцированных протоколов гипотензивной терапии с учетом стартового АД с использованием зарегистрированных в Республике Беларусь препаратов.

Тромболитическая терапия при инфаркте мозга применяется в УЗ «9ГКБ» с 2008г. При этом отмечается значительное нарастание использования тромболизиса в клинической практике за период 2014-2015г с приростом в 4,9 раз в сравнении с периодом 2008-2013г.

За 2015г. использование тромболизиса на базе УЗ «9ГКБ» составило 2,6% (39 пациентов) от общего количества случаев инфаркта мозга. Положительные результаты достигнуты в 79,5% случаев, отрицательный исход в 20,5%. Среди пациентов, отреагировавших на тромболизис, к моменту выписки из отделения самостоятельно передвигались 80,6%, у 19,4% отмечалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, вертикализация достигнута не была. В 7,7% случаев тромболизис выполнялся пациентам с повторным инсультом, у всех пациентов отмечалась положительная динамика без развития геморрагических осложнений. Частота развития геморрагического пропитывания в зоне инфаркта после проведения тромболизиса составила 15,4%, из них ассоциированная с отрицательным исходом 7,7%. Общая летальность в группе тромболизиса за весь период наблюдения составила 16,5%. По данным рандомизированных исследований общая летальность в группе тромболизиса составляла от 9 до 15,7%, однако существенно повышалась в клиниках с малым опытом применения тромболизиса (<5 пациентов/год) – до 24,1%. [9].

Представленные данные демонстрируют положительные эффекты тромболитической терапии при инфаркте мозга в виде значительного улучшения функциональных исходов у пациентов при приемлемом уровне геморрагических осложнений. Отмечается интенсификация выполнения тромболизиса на базе УЗ «9ГКБ» с 2014г. с учетом расширения границ терапевтического окна и дифференцированной оценки показаний и противопоказаний к тромболизису. Дальнейшее улучшение результатов лечения пациентов с ишемическим инсультом возможно при увеличении количества пациентов, поступающих в пределах терапевтического окна, что требует повышения знаний населения об основных симптомах инсульта и согласованной работы скорой медицинской помощи. Необходимо расширение знаний врачей всех специальностей о современных возможностях системного тромболизиса при инфаркте мозга для своевременного и адекватного реагирования при развитии у пациента острой неврологической симптоматики и максимальное снижение времени диагностического этапа для достижения наибольшего эффекта терапии.

Литература

1. Tveiten A, Mygland A, Ljostad U, Thomassen L. Intravenous thrombolysis for ischaemic stroke: short delays and high community-based treatment rates after organisational changes in a previously inexperienced centre. *Emerg Med J* 2009; 26(5):324-6
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587
3. Jennifer E. Fugate, Alejandro A. Rabinstein, Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist*. 2015 Jul; 5(3): 110–121.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29

5. 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 Mar;44(3):870-947.

6. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, et al. Third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Trials* 2008;9:37

7. Rita Maciel, Raquel Palma, Pedro Sousa, Fátima Ferreira, Hipólito Nzwalo Acute Stroke with Concomitant Acute Myocardial Infarction: Will You Thrombolyse? *J Stroke*. 2015 Jan; 17(1): 84–86.

8. De Silva DA, Manzano JJ, Chang HM, Wong MC. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for IV stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011 May 24;76(21):1838-40

9. Brian T. Bateman; H. Christian Schumacher, MD; Bernadette Boden-Albala; Mitchell F. Berman; J.P. Mohr; Ralph L. Sacco; John Pile-Spellman. Factors Associated With In-Hospital Mortality After Administration of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients An Analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2002. *Stroke*. 2006 Feb: 440-446