

«Тромболизисная терапия»

- Выполнил: врач-интерн группы ОВП-654 Кемелбек А.
- Проверила: Балтаева Ж.Ш.

Астана, 2018г

Содержание

Определение	3
Виды ТЛТ	5
В/венный тромболитис	7
В/артериальный тромболитис	18
Механический тромболитис	21
Препараты	22
Осложнения тромболитиса	24
Список использованной литературы	25



Тромболизис

Тромболизисом называется процесс рассасывания (растворения) тромба в сосуде. Естественный тромболизис осуществляется системой ферментов, находящихся в крови.

Единственный метод с высокой степенью доказательности, приводящий к реканализации

Показания к тромболизису

- клинический диагноз ишемического инсульта с развитием измеримого неврологического дефицита.
- развитие симптомов менее 4,5 часов до начала тромболизиса (класс 1, уровень доказательности А)
- КТ-картина ишемического инсульта / нормальные результаты КТ
- возраст свыше 18 лет
- пациенту и/или его родственникам объяснены степень риска и возможные исходы

Абсолютные противопоказания к ТЛТ

- симптомы заболевания развились более 4,5 часов до прибытия в клинику –
 - могут быть рассмотрены интервенционные методы при возникновении симптомов ≤ 6 часов

Абсолютные противопоказания к ТЛТ со стороны неврологического статуса

- Отсутствие измеримого неврологического дефицита
- Симптомы САК (субарахноидальное кровоизлияние) даже при отсутствии подтверждения на КТ и/или люмбальная пункция менее 7 дней от начала инсульта
- Кома
- Кома вследствие тромбоза базилярной артерии — **тромболизис не противопоказан** при развитии симптомов $\leq 4,5$ часов. Тромбэктомия может рассматриваться в течение 24 часов от развития симптомов, при флуктуации симптоматики > 24

Абсолютные противопоказания к ТЛТ – со стороны КТ

- Невозможность выполнения КТ
- КТ-картина геморрагического инсульта
- Обширный инфаркт мозга (очаг пониженной плотности $>1/3$ полушария большого мозга / $>$ зоны кровоснабжения СМА)
- АВМ (артериовенозные мальформации), особенно крупная, либо локализованная на стороне ишемии
- Очаг пониженной плотности $>1/3$ зоны кровоснабжения СМА (спинальная мышечная атрофия), оценка по шкале ASPECTS <7 – оценка соотношения «риск-польза», увеличенный риск геморрагических осложнений при статистически незначимом снижении хороших исходов

со стороны сердечно-сосудистой системы

- инфекционный эндокардит (септические «микотические» аневризмы, увеличивается риск геморрагических осложнений)
- перикардит (геморрагическая трансформация)
- аневризма левого желудочка, как следствие недавнего инфаркта миокарда ≤ 3 мес

Абсолютные противопоказания к ТЛТ

– угроза кровотечения

- Наличие значительного кровотечения в настоящее время
- Тяжелые заболевания печени (печеночная недостаточность, цирроз печени, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода)
- Активный гепатит
- Активный колит
- Активная язва желудка и/или ДПК (документально подтвержденное обострение в течение 3-х мес)
- Недавнее тяжелое /угрожающее кровотечение из гастроинтестинального тракта и мочевыводящих путей (< 21 дней). Недавнее необъяснимое падение гемоглобина
- Тромбоцитопения (тромбоциты < 100×10^9 /л)
- Геморрагический диатез
- Коагулопатия (врожденная, иммунная, приобретенная, коагулопатия потребления)

Абсолютные противопоказания к ТЛТ – *оральные антикоагулянты*

- **Варфарин** при МНО $>1,7$ (согласно АНА/ASA),
- 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
- **Новые антикоагулянты** (ривароксабан, дабигатран) при приеме в течение последних 48 часов при нормальной функции почек (при сниженной функции > 48 часов) и при увеличении показателей АЧТВ, ТВ, ПВ либо определении анти Ха-фактора. Может быть рассмотрен у пациентов с нормальными показателями коагулограммы, однако требуются дальнейшие исследования.

противопоказания к ТЛТ – прямые антикоагулянты

- введение гепарина в предыдущие 48 часов при увеличении показателей АЧТВ. Применение нефракционированного гепарина при отсутствии удлинения АЧТВ – **тромболизис не противопоказан**
- 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**

ТЛТ – со стороны неврологического статуса

- Тяжелый неврологический дефицит (NIHSS >20; >25)
- Тяжелый инсульт ассоциирован с высоким риском геморрагических осложнений. Однако ряд клинических исследований показывает улучшение клинических исходов для такой категории больных в сравнении с базисным лечением. В настоящий момент считается, что вероятная польза перевешивает риск осложнений при проведении ТЛТ **до 3 часов** от развития симптомов.
- Малый неврологический дефицит (NIHSS ≤ 4) – индивидуальная оценка функциональной значимости дефекта. Если пациент будет ограничен в своей привычной повседневной активности и в выполнении профессиональных обязанностей, следует проводить тромболизис

Значительное улучшение неврологического статуса (по шкале NIHSS $>50\%$) до введения актилизе

- Необходимо оценивать значимость дефекта независимо от того, улучшается он либо нет. Возможно проведение тромболизиса таким пациентом, если данный дефект ограничивает повседневную активность (класс 2б, уровень доказательности С). Необходимо проведение срочной ангиографии для определения дополнительных показаний к ТЛТ.
- Если по данным КТА или МР-ангиографии у пациента наблюдается окклюзия проксимальной части сосуда крупного калибра, следует рассмотреть возможность тромболизиса в связи с высоким риском ухудшения либо эндоваскулярное вмешательство (до 6 часов)

противопоказания – со стороны ЦНС

- судорожный приступ в дебюте инсульта (класс 2а, уровень доказательности С)
- исключение тромболизиса для «псевдоинсульта» - постприступного паралича
Тогда
- при наличии приступа в дебюте истинного ишемического инсульта индивидуальная оценка возможности ТЛТ.
- ВМК (внутриматочная контрацепция) в анамнезе – особенно, если его причина не была выявлена и устранена.

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, учитывая единичные положительные случаи проведения ТЛТ «off-label» данной категории больных

- 
- оценка по шкале Рэнкина ≥ 4 до инсульта – невозможность самостоятельного передвижения и самообслуживания до возникновения инсульта (вопросы этики и фармакоэкономики)
 - повторный инсульт и диабет – лечить, если предполагаемая польза перевешивает риск
 - хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге ≤ 3 мес
 - ишемический инсульт ≤ 3 мес
 - Тяжелая ЧМТ < 3 мес в анамнезе

Относительные противопоказания к ТЛТ - *со стороны КТ*

- любое структурное поражение ГМ (постоперационные изменения, неразорвавшаяся аневризма)

объемное образование ГМ

Учитывается объем, локализация и предполагаемый характер объемного процесса.

неразорвавшаяся аневризма ГМ

Не получено статистически достоверных различий геморрагических осложнений у пациентов с неразорвавшимися интракраниальными аневризмами. Однако, следует воздерживаться от ТЛТ в случае больших (16-25 мм) и гигантских (>25мм) аневризм.

Относительные противопоказания к ТЛТ – *уровень глюкозы крови*

- неконтролируемая гипогликемия - уровень глюкозы $< 2,7-3$ ммоль/л
- неконтролируемая гипергликемия – уровень глюкозы $> 22,2$ ммоль/л – уменьшает шанс реканализации, увеличивает риск ВМК
- Оба состояния могут вызывать очаговые неврологические симптомы и имитировать инсульт. Включены в противопоказания, чтобы исключить тромболизис для «псевдоинсульта».
- В данный момент в некоторых европейских 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.

Относительные противопоказания

– *риск кровотечения*

- Аневризма брюшного отдела аорты с признаками расслоения
- Образования с высоким риском кровотечения
- Геморрагическая ретинопатия, другие геморрагические заболевания глаз, недавнее кровоизлияние в сетчатку ≤ 1 мес (обсудить с офтальмологом)
- Перитонеальный диализ / гемодиализ

Относительные противопоказания

Менее 14 дней

- внутренняя травма, малое хирургическое вмешательство, биопсия, экстракция зубов

Менее 10 дней

- травматичный непрямой массаж сердца

Менее 7 дней

- пункция неспадающих вен (яремная, подключичная)
- пункция артерии (исключение: радиальная артерия) при отсутствии адекватной компрессии
- возраст менее 18 лет (вариант «off label», может вводиться отдельным категориям пациентов, несмотря на утвержденную инструкцию по применению – (класс 3, уровень доказательности C)
- беременность
- роды ≤ 4 нед

■ *невозможность собрать анамнез даже при четких данных начала заболевания (больные с афазией при отсутствии сопровождающих родственников) – «тромболизис с рабочего места»*

- сбор предварительного анамнеза бригадой СМП (особенно при отказе родственников сопровождать больного в клинику)
- максимально полное обследование пациента с целью уменьшения «риска неизвестного анамнеза»
- возможно рассмотрение тромболизиса в варианте «off label» консилиумом врачей

Виды тромболитической терапии

□ Медикаментозный тромболизис

- системный (внутривенный);
- внутриартериальный (селективный);
- комбинированный
(в/венный+в/артериальный,
в/артериальный+механический)

□ Механический тромболизис

Механическая тромбэкстракция - удаление тромба с использованием устройств ретриверов или тромбаспирации



Системный тромболизис

!Показания для внутривенной ТЛТ:

- клинический диагноз ишемического инсульта;
- возраст от 18 до 80 лет;
- время не более 3-4,5 часов от начала заболевания для в/в
- время не более 6,5 часов от начала заболевания для в/а.



Системный тромболизис в течение от 3 до 4,5 часов после появления ишемического инсульта (Класс I, У-В):

- **Противопоказания** как при ТЛТ до 3 часов, но с добавлением хотя бы одного из следующих критериев исключения:
 - пациенты старше 80 лет;
 - тяжелая форма инсульта оценка NIHSS больше 25;
 - в анамнезе наличие двух заболеваний - инсульта и сахарного диабета;
 - у пациентов с текущим применением пероральных антикоагулянтов/гепарина вне зависимости от МНО.

Дозы и методика введения препарата

В качестве тромболитика рекомендуется рекомбинантный тканевой активатор фибриногена (rt-PA) Алтеплаза (лиофилизат для приготовления раствора для в/в инфузий 50 мг) в дозе 0,9 мг/кг массы тела пациента, 10% препарата вводят внутривенно болюсно, остальную дозу внутривенно капельно в течении 60 минут как можно раньше в пределах 3 часов после начала ишемического инсульта. Доза актилизе в странах Азии предпочтительна 0,6 мг/кг. (у азиатской расы риск развития геморрагической трансформации высокий).

Меры во время применения тромболитика

- возвышенное положение головы ($\geq 30^\circ$);
 - достаточная свобода движения диафрагмы;
 - оптимальные параметры артериального давления (перфузионное давление >70 мм рт. ст.) и сердечной деятельности (ЧСС и ритм);
 - достаточная оксигенация крови (по показателю SpO_2 95-99%);
 - нормоволемия и оптимальные реологические параметры;
 - устранение болевых ощущений;
 - нормализация температуры тела (менее $37,5^\circ$);
 - нормализация гликемии в пределах 3–10 ммоль/л;
- NB!** С целью снижения риска возникновения травм и кровоизлияний, в течение 24 часов после введения препарата больной не должен подвергаться перекладыванию и дополнительным перемещениям из отделения реанимации и интенсивной терапии, за исключением ситуаций экстренной необходимости.

Контроль и коррекция уровня артериального давления при проведении ТЛТ

Перед началом проведения ТЛТ систолическое АД не должно превышать 185 мм рт. ст., а диастолическое – 105 мм рт. ст.;

- при АД выше 185/105 мм рт. ст. необходимо прекратить процедуру и снизить уровень АД ниже этих пределов, при возможности продолжить ТЛТ;
-



Алгоритм ведения пациентов при ТЛТ

- ✓ оценивать витальные функции и неврологический статус с оценкой по шкале NIHSS каждые 15 минут в процессе введения альтеплазы, каждые 30 минут в последующие 6 часов и каждый час до истечения 24 часов после введения препарата.
- ✓ контролировать АД каждые 15 минут в первые 2 часа, каждые 30 минут последующие 6 часов и каждый час до истечения 24 часов после введения препарата.
- ✓ контролировать и корректировать уровень глюкозы на рекомендуемом уровне.
- ✓ воздержаться от использования назогастральных зондов, мочевых, внутрисосудистых катетеров в первые сутки после ТЛТ (при необходимости установка их до ТЛТ).
- ✓ при наружных кровотечениях применять давящие повязки
- ✓ следить за признаками появления крови в моче, кале, рвотных массах, кровоточивости десен.
- ✓ NB! Если у пациента повысилось АД, появилась сильная головная боль, тошнота или рвота, прекратить введение альтеплазы и срочно провести повторную КТ мозга. Пациент должен соблюдать постельный режим и воздержаться от еды в течении 24 часов.

- **Повторные нейровизуализационные исследования (КТ головного мозга) необходимо провести через 24 часа или ранее при ухудшении состояния пациента.**
Или транскраниальное доплерографическое мониторирование осуществляет верификацию реканализации/реокклюзии. оказывает дополнительное воздействие ультразвуком, улучшая эффект фибринолиза (при постоянном зондировании в диагностическом режиме 2 МГц),

NB! Из-за высокого риска геморрагических осложнений следует избегать назначения антиагрегантов и антикоагулянтов первые 24 часа! после проведения ТЛТ.

- **Перед назначением антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов после ТЛТ необходимо**
 - проведение КТ\МРТ головного мозга
 - для исключения геморрагических
 - осложнений.



Внутриартериальный тромболизис



- Является методом выбора у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом давностью до 6 часов, при инсульте в вертебро-базиллярном бассейне до 12 часов. Во время эндоваскулярного вмешательства возможны внутриартериальное введение тромболитика (актилизе) и применение механических методов реканализации. Важным является то, что возможность проведения эндоваскулярного вмешательства в большинстве случаев не должно быть основанием для отказа от внутривенной ТЛТ согласно показаниям.

В/артериальный тромболизис



показания

- клинический диагноз ишемического инсульта с оценкой по шкале NIHSS не менее 10 баллов и не более 24 баллов;
- • возраст от 18 до 75 лет;
- • время не более 6 часов от начала заболевания.



противопоказания

Отбор пациентов осуществляется на основании критериев исключения аналогичных противопоказаниям для внутривенной ТЛТ.

Внутриартериальный тромболизис

*Гемодинамически
значимый стеноз М1-сегмента
правой средней мозговой артерии
до 90%*

через 6,5 часа после
инсульта

Введение
микрокатетера

Начало
тромболизиса

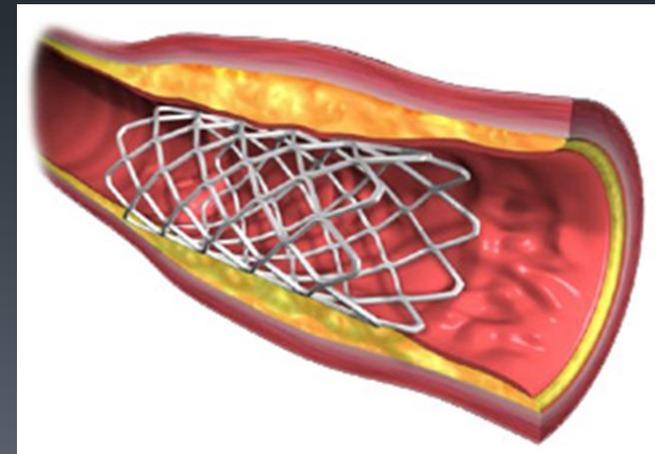
25 минут

40 минут

тромб растворен

Механическая тромбоэкстракция

- Эндоваскулярное лечение пациентов с использованием стентов ретриверов должно проводиться в случае если они соответствуют следующим критериям (Класс I; УД-А)
 - (a) прединсультное исходное состояние по шкале mRS от 0 до 1,
 - (b) использование внутривенного введения r-tPA в течение 4.5 часов от начала симптомов согласно принятым стандартам внутривенного тромболизиса
 - (c) окклюзия внутренней сонной артерии или проксимального сегмента СМА (M1),
 - (d) возраст ≥ 18 лет,
 - (e) состояние по шкале NIHSS ≥ 6 ,
 - (f) состояние по шкале ASPECTS of ≥ 6 ,
 - (g) лечение должно быть начато (пункция артерии) в течение 6 часов от момента проявления симптомов



Препараты с тромболитическим действием

- **Природные естественные ферменты** — «системные» тромболитики — к ним (Стрептокиназа, Стрептодеказа, Урокиназа, Фибринолизин. Оказывают действие путем активации процесса фибринолиза, превращают плазминоген в плазмин.
- **Препараты, полученные с помощью генной инженерии и биотехнологий** — фибринселективные. Включают Альтеплазу, Проурокиназу, Активлизе. Они избирательно активируют фибриноген в тканях тромба.
- **Усовершенствованная группа для более избирательного и удлиненного действия** — Тенектеплаза (Метализе), Ретеплаза, Ланотелеплаза.
- **Комбинированные препараты** — пример — Урокиназа-Плазминоген.



ТРОМБОЛИТИКИ





Осложнения тромболизиса

- 1. Кровотечения (5%);
- 2. Внутричерепные кровоизлияния (0,1-1,0%);
- 3. Аллергические реакции - при введении стрептокиназы (2-3%);
- 4. Лихорадка (5%);
- 5. Артериальная гипотония (10-15%);
- 6. Реперфузионные аритмии (20-60%);
- 7. Реокклюзия инфаркт-связанной артерии (15-20%);
- 8. Повышенный риск возникновения постинфарктной стенокардии (30%).