

# Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

**Н.А. Шамалов**

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава РФ

**Больной О, 36 лет, и/б 24726**

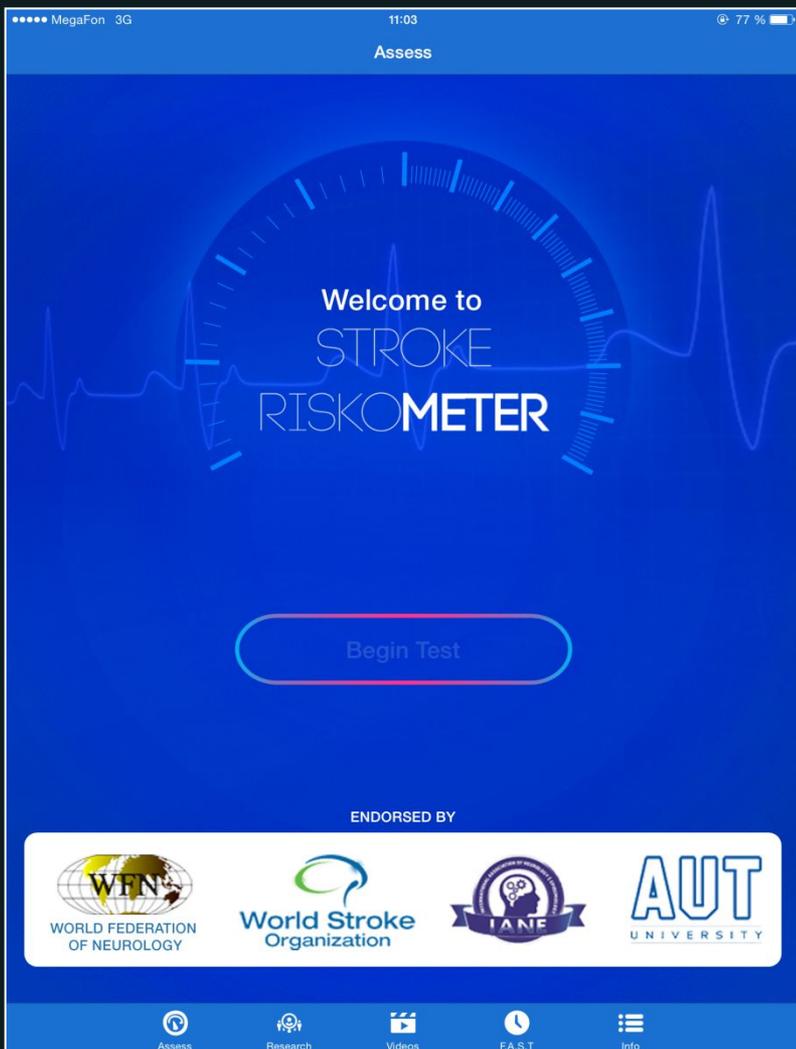
**Поступил через 50 мин от начала заболевания**

**Неврологический статус:** Дизартрия. Слаженность правой носогубной складки. Правосторонний гемипарез до 4 б со снижением мышечного тонуса. Правосторонняя поверхностная гемигипестезия.

***NIHSS 5 баллов***



# Определение риска инсульта (Рискометр)



Доступно на  
AppStore и  
Google.Play  
для iOS, Android

На русском языке



**ВНЕЗАПНО**  
**ЭТО ИНСУЛЬТ**  
СЧЕТ ИДЕТ НА ВЫБОР  
**03**  
**103**

**ЛДПР**

**25 лет**

Информационный материал о профилактике инсульта

ЖИЗНЬ БЕЗ ИНСУЛЬТА

Информационный материал о профилактике инсульта

Информационный материал о профилактике инсульта



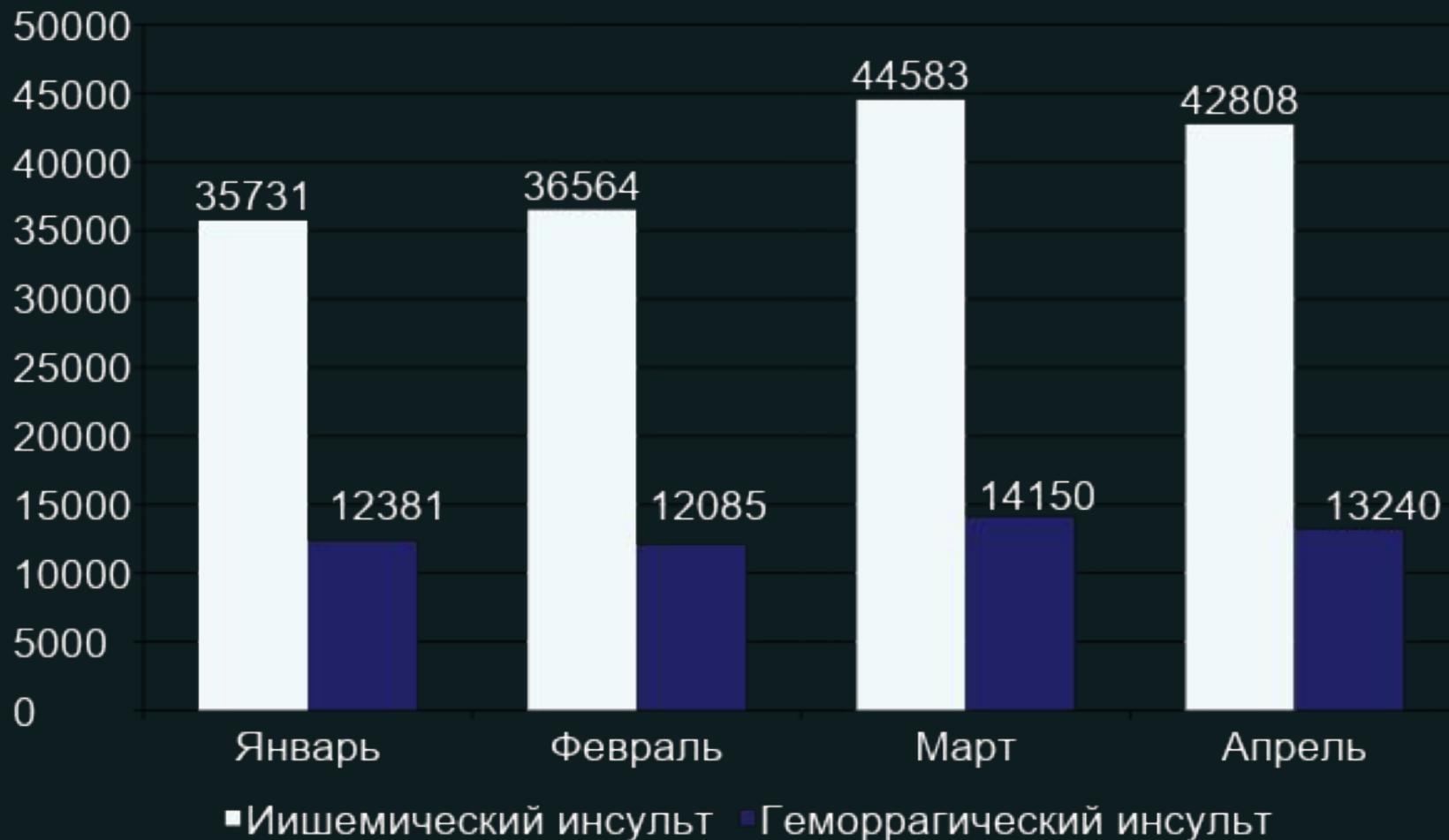
# Отделения для лечения больных с ОНМК

- Кол-во отделений: **505**
  - Первичные сосудистые отделения: **386**
  - Региональные сосудистые центры: **119**
- Кол-во коек: **21 805**
- Отсутствуют центры:
  - Чукотский автономный округ
  - Еврейская автономная область
  - Крымский Федеральный округ

# Отделения для лечения больных с ОНМК

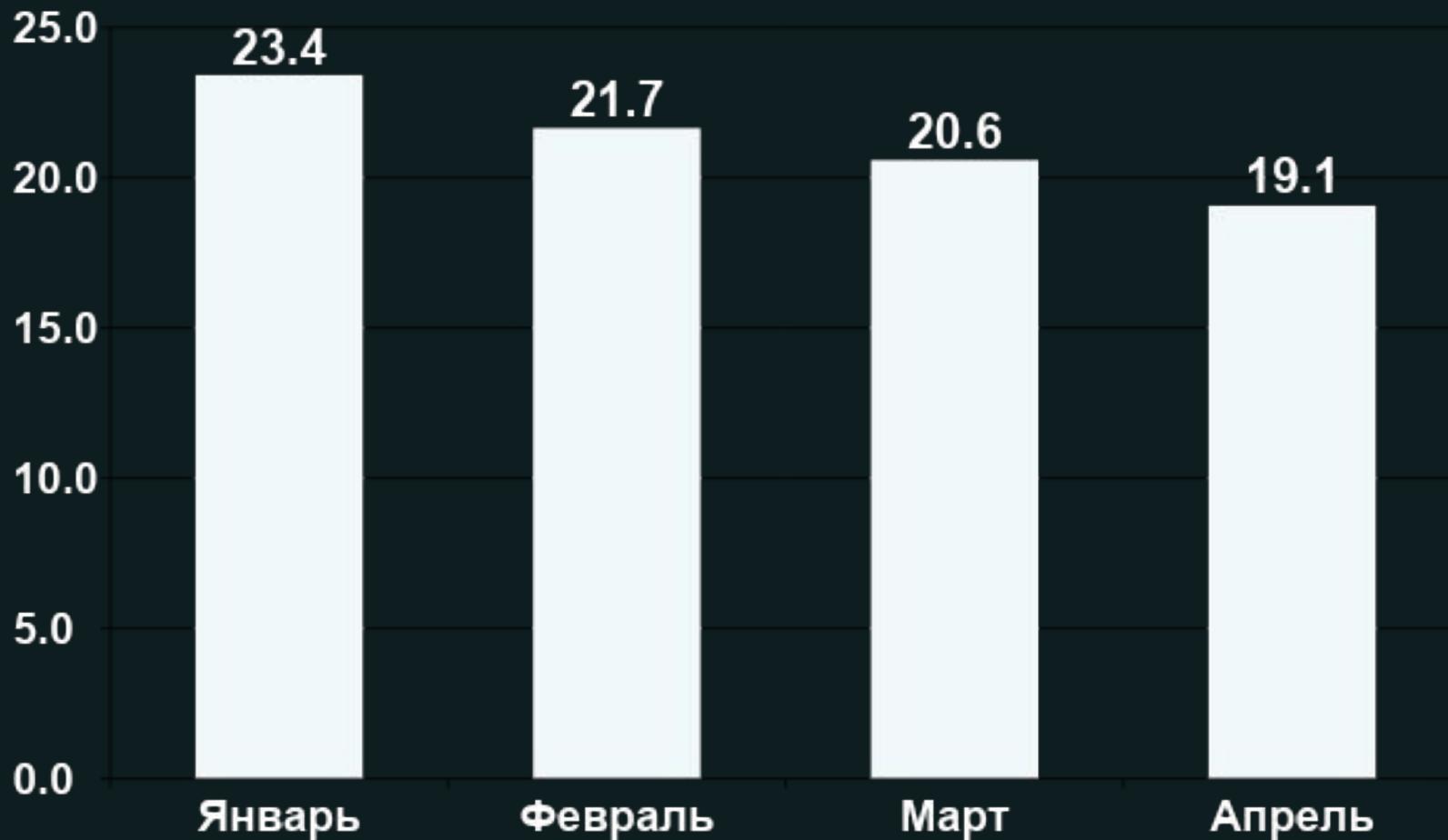
- Количество населения в зоне ПСО и РСЦ:  
**95 698 659** человек (65,6% всего населения РФ)
- Кол-во больных с ОНМК (январь-июль 2015):  
**451 041**
- Госпитализировано в ПСО и РСЦ: **76%** от всех больных с ОНМК

# Количество больных с ОНМК в 2015 г.



# Летальность при инсульте в 2015 г.

%



В 2014 г (приказ №331; 50 субъектов): 15,2%

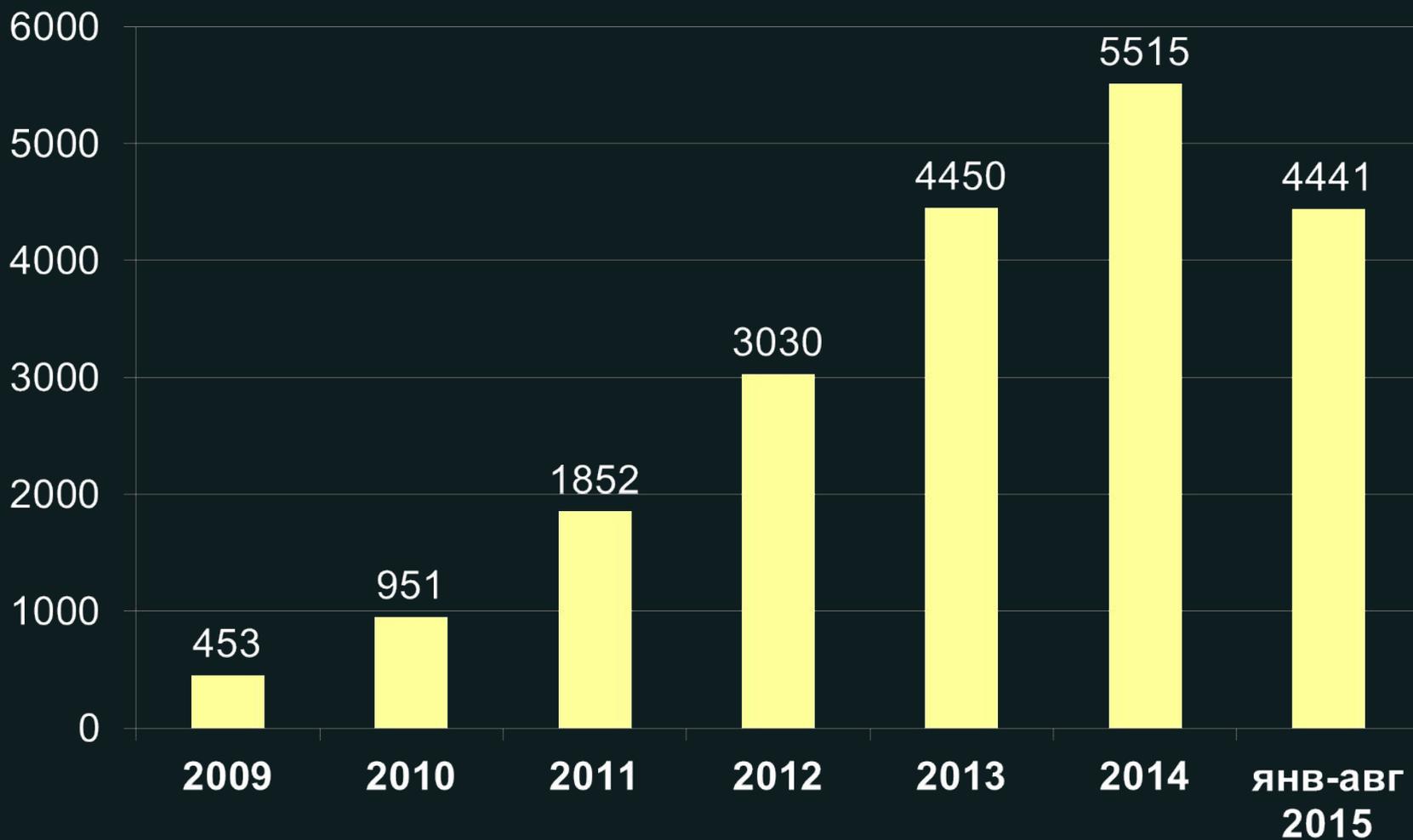
# Летальность при инсульте в 2015 г.



# Функциональный исход при выписке (0-2 балла по мод.шкале Рэнкина)



# Количество процедур в/в тромболизиса в Российской Федерации



# Системный тромболизис

Количество процедур в 2015 г.: 4134 (2,26% от всех ИИ)



# Челябинская область

## Данные мониторинга

- Доля б-х в первые 4,5 часа: 43,8% (2596 б-х)
- ТЛТ 39 б-х (0,8%).
- Расчетное кол-во ТЛТ 800 процедур

# Частота госпитализации в первые 4,5 часа, показатель частоты выполнения ТЛТ у данных больных (ФР + мониторинг)

Показатель	Годы					
<b>Системный тромболизис – до 30-50% среди всех больных, госпитализированных в «терапевтическом окне»!</b>						
часа						
% ТЛТ (от поступивших в 4,5 часа)	8,8%	7,1%	6,4%	7,0%	7,1%	5,2%

# Доказанные методы лечения ишемического инсульта в остром периоде (уровень 1А)

Предупреждение постоянной грубой инвалидизации

- Раннее назначение аспирина при инсульте и ТИА  
Число пациентов, требующих лечения (NNT) 77

- Лечение в инсультном отделении  
NNT: 11

- Системный тромболитис  
NNT: 7

- Декомпрессионная краниотомия

# Рекомендации АНА / ASA 2013

## Догоспитальный этап

- Больные должны быстро транспортироваться в ближайший сертифицированный PSC или CSC, или, если таких центров нет, в ближайшую больницу, где могут оказать квалифицированную помощь при инсульте (*Класс I; уровень A*). В некоторых случаях при этом может использоваться воздушный медицинский транспорт.
- Персонал СМП должен обеспечить уведомление принимающей больницы о поступлении больного, чтобы больница могла подготовиться к приему больного до его приезда (*Класс I; уровень B*).

# Оказание медицинской помощи больным с ОНМК *(приказ МЗ РФ №928)*

## Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения

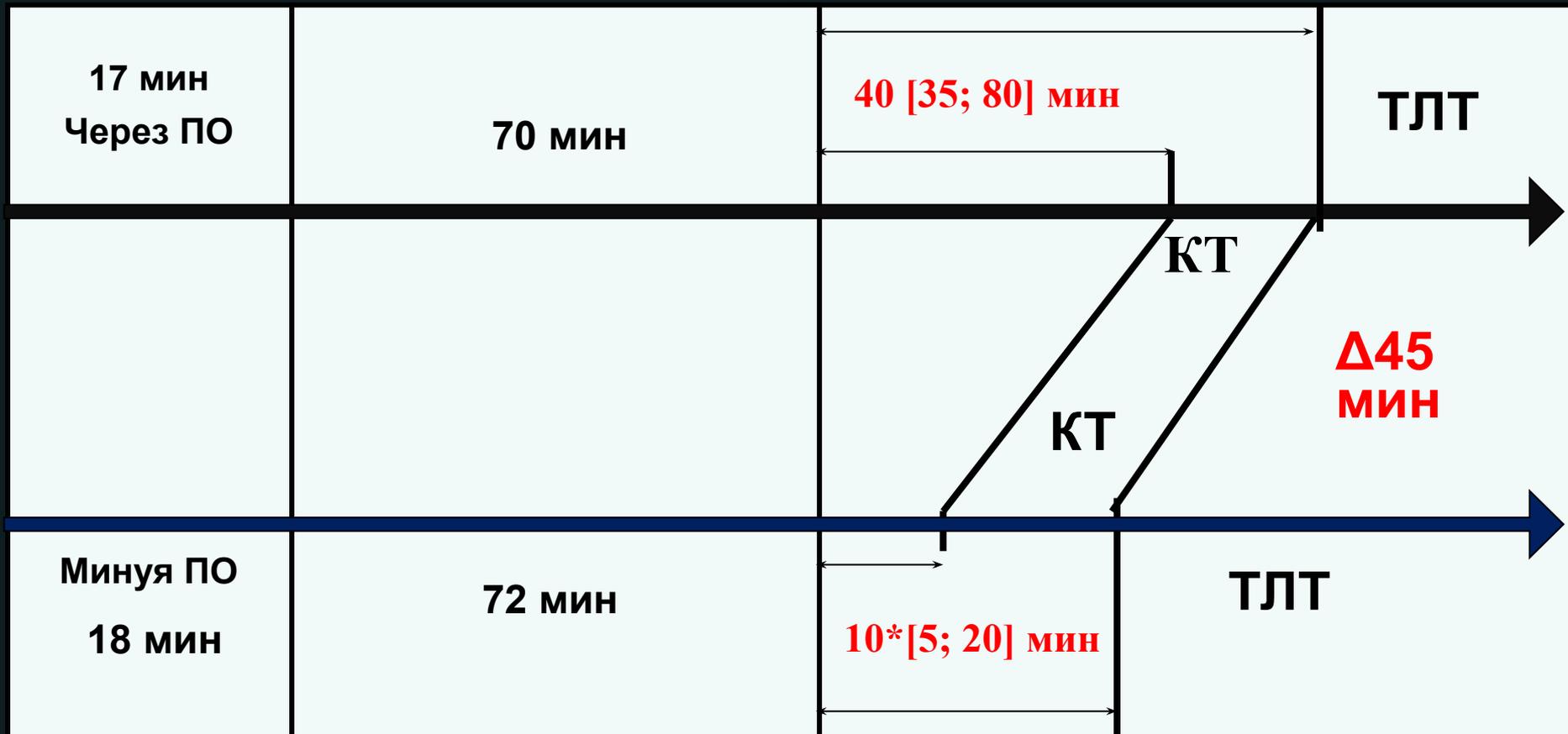
...17. Бригада скорой медицинской помощи, производящая транспортировку больного с признаками ОНМК в медицинскую организацию, в которой создано Отделение, **предварительно устно оповещает** медицинскую организацию о поступлении больного с признаками ОНМК с указанием приблизительного времени поступления.

18. Бригада скорой медицинской помощи доставляет больных с признаками ОНМК в медицинские организации, оказывающие круглосуточную медицинскую помощь по профилю "неврология" и в которых создано Отделение, **минуя приемное отделение** медицинской организации.

# Зависимость времени начала терапии от способа госпитализации

Время «от двери до иглы»

85 [70; 110] мин



Начало  
заболевания

Вызов  
СМП

Госпитализация

Время «от двери  
до иглы»

Время

40\* [35; 50] мин

# Ранняя госпитализация больных с инсультом

## Образовательные программы

### 1. Образовательные программы для населения (на основе FAST)

-ТВ, радио, печатные издания

### 2. Скорая Медицинская Помощь

- Школа Инсульта на Станции ССиМП г. Москвы

(Приказ по ССиМП Москвы №45 от 04.04.2006)

-Методические пособия и памятки для бригад СМП

### 3. Цикл ФУВ, семинары, методические пособия по ТЛТ

**Что такое ИНСУЛЬТ?**  
Каждые 1,5 минуты в России кто-то заболевает инсультом

ЕСЛИ **ВНЕЗАПНО**  
Появилась слабость в руке или ноге с одной стороны  
Образовался паралич  
Появилось изменение зрения или слуха  
Нарушилась речь

Вероятнее всего **ЭТО ИНСУЛЬТ!**  
ПОМНИТЕ, СЧЕТ ИДЕТ НА МИНУТЫ ■

ЖДАТЬ НЕЛЬЗЯ!  
«Сам» не пройдет!

**03**  
ЭКСТРЕННЫЙ ВЫЗОВ

**БОЛЬНИЦА**  
ВЫБИРАЙ ИЛИ

Ранняя госпитализация в первые минуты от начала инсульта  
Своевременное и эффективное лечение  
Полное восстановление  
Позднее начало жизни

Поздняя госпитализация  
Низкая эффективность лечения  
Множество осложнений  
Инвалидность  
Принадлежность к постели  
Зависимость от окружающих

Бремя ухода за больными ложится на плечи родственников  
Более 200 000 больных с инсультом умирают в течение первого года болезни

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ИНСУЛЬТА

**ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

Методические рекомендации

Москва 2005

**ПАМЯТКА**

О показаниях к госпитализации больных церебральным инсультом первого часа развития (на основании Приказа № 347 от 06.04.2005)

**Показания к госпитализации:**

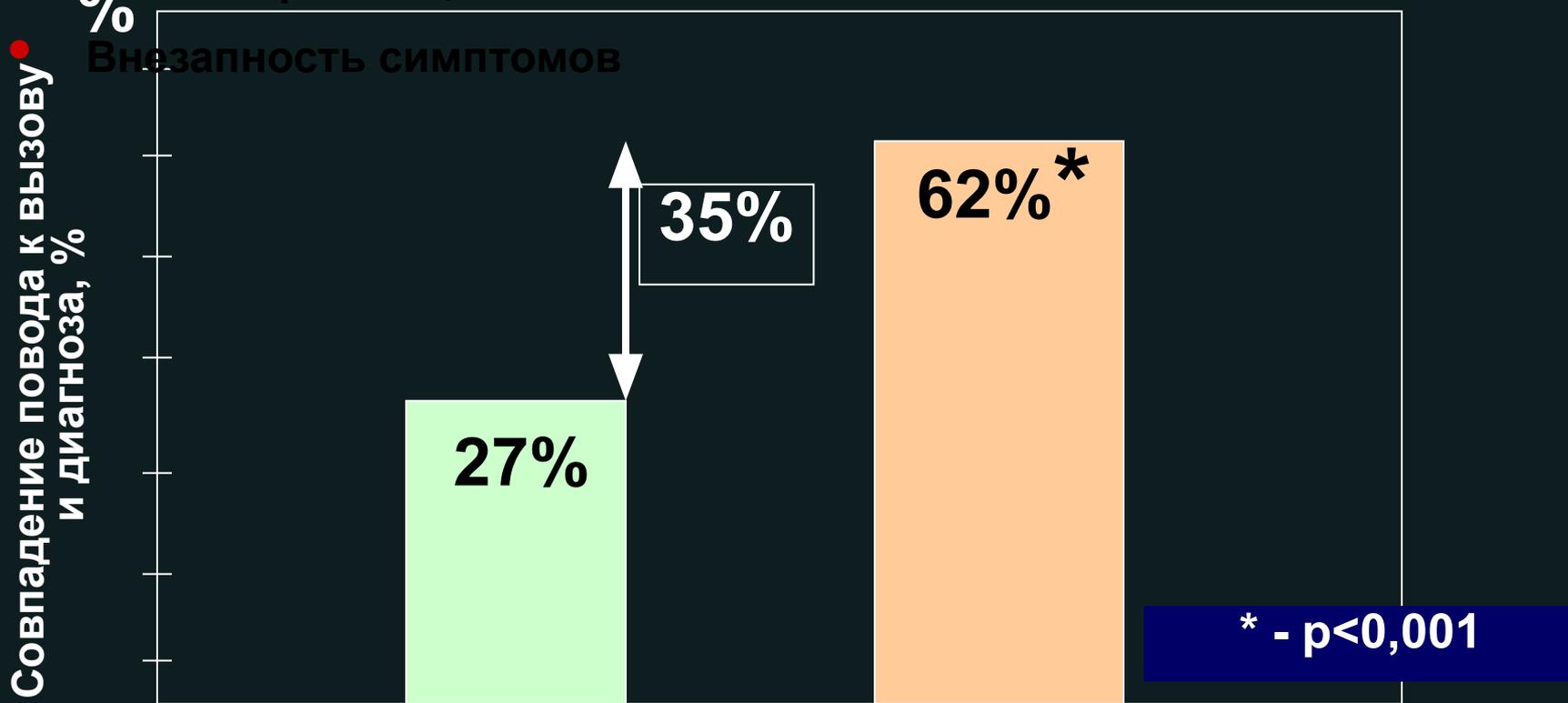
1. Время от начала заболевания до поступления больного в неврологическое отделение не должно превышать 2 часа;
2. Возраст больного 18-75 лет;
3. Наличие родственника, сопровождающего больного в стационар;
4. Уровень расстройства сознания не глубже сопора;
5. Артериальное давление не выше 190/100 мм.рт.ст.

**Противопоказания:**

1. Давность инсульта более 2-х часов или отсутствие достоверных сведений о времени начала заболевания;
2. Комы, наличие менингеальных знаков, подозрение на геморрагический характер инсульта;
3. Эпилептический припадок в начале заболевания;
4. Инсульт, ЧМТ, опухоль головного мозга, психические заболевания в анамнезе;
5. Почечная, печеночная недостаточность;
6. Геморрагические заболевания; обострения язвенной болезни желудка или 12-п. кишки, эрозий, оперативное вмешательство в течение последних 3-х месяцев, экстракции зубов в последние 10 дней;
7. Беременность;
8. Использование антикоагулянтов (гепарин, варфарин) на момент заболевания;
9. Гипергликемия более 22 ммоль/л.

# Формализованный алгоритм телефонного интервью населения

- Точное время развития заболевания
- Односторонняя слабость в конечностях
- Речевые нарушения
- Асимметрия лица



# Рекомендации АНА / ASA 2013

Рекомендуется	Не рекомендуется
Оценка и выполнение основных действий*	Не производить действий для снижения давления, если не поступили указания от врача
Начальный мониторинг сердца	
Подать дополнительный кислород для обеспечения насыщения $O_2 > 94\%$	
Установить систему для внутривенного введения по местному протоколу	Не вводить избыточное количество жидкости внутривенно
Определить уровень сахара в крови и выполнить соответствующее лечение	Не вводить жидкости, содержащие декстрозу, больным без гипогликемии <b>Не давать препараты перорально</b> (придерживаться принципа «ничего через рот» (НЧР))
Определить время начала появления симптомов или время, когда больной еще был в нормальном состоянии, получить контакт с родственниками, желательно номер мобильного телефона	
Сортировка и быстрая транспортировка больного в ближайшую больницу, специализирующуюся на инсультах	Не задерживать транспортировку для оказания догоспитальной помощи
Уведомить больницу о транспортировке больного с инсультом	
*К основным действиям относятся проверка дыхательных путей, дыхания и кровообращения	

# Тактика ведения на догоспитальном этапе

**1. Максимально быстрая транспортировка первой прибывшей бригадой**

- В отделение для лечения больных с ОНМК

**2. Предварительное оповещение стационара**

**3. Коррекция жизненно-важных функций**

**4. Контроль артериального давления**

- Не снижать быстро АД!!!

**5. Симптоматическая терапия**

- Противосудорожная терапия, купирование рвоты и т.д.

# Лечение инсульта на ДГЭ

## ИЗБЕГАТЬ !!!

- резкого снижения артериального давления (усугубление гипоперфузии !)
- применения салуретиков (фуросемид) (ухудшение гемореологии !)
- использования вазодилататоров (эуфиллин, трентал) !  
(синдром «обкрадывания»!)
- применения ноотропов истощающего действия [пирацетам (ноотропил)]

**Госпитализация больных с  
инсультом и ТИА в отделения  
для лечения больных с ОНМК**

**(в блок интенсивной терапии и  
реанимации)**

**Противопоказаний нет!!!**

# Диагностическая тактика (приказ МЗ РФ №928)

## 1. При поступлении

Осмотр врачом

Нейровизуализация (КТ или высокопольная МРТ) – 40 мин

Лабораторные иссл. (АЧТВ, МНО, глюкоза, тромбоциты) – 20 мин

## 2. В БИТР (в первые 3 часа)

Осмотр врачом (в т.ч. при помощи шкал)

Дуплекс экстра и интракраниальных сосудов

Лабораторные иссл. крови (развернутый общий анализ, биохимический анализ, коагулограмма) и общий анализ мочи

## 3. В БИТР (в течение всего времени пребывания)

Мониторинг невр.статуса и жизненно-важных функций – не реже 1 раза в 4 часа

КТ (МРТ) в динамике при необходимости (ухудшение, подозрение на ГТ, после ТЛТ и т.д.)

При наличии показаний: микроэмболодетекция, ТКДМ, ЭХО-КГ

# Проект QUICK в России

1 этап  
11 стационаров



# Основные результаты 1-го этапа аудита в 11 сосудистых центрах

- Госпитализация по каналу «03» **77%**
- Частота госпитализации за пределами терапевтического окна для реперфузии **62%**
- Частота использования шкалы NIH на догоспитальном этапе **0,6%**
- Частота предварительного оповещения стационара службой СМП **48%**
- Частота ТЛТ (среди больных с ишемическим инсультом) **3,0%**

**11 сосудистых центров**  
**262 пациента**

# Основные результаты 1-го этапа аудита в 11 сосудистых центрах. Ключевые задержки

	Медиана задержки [мин]	Межквартильный размах [мин]
• Догоспитальная фаза (симптомы → прибытие в больницу)	382	170-1467
• От двери до лабораторных результатов	35	22-61
• От двери до специалиста по инсультам (фаза госпитализации)	0	0-5
• От двери до томографии	15	5-34
• От двери до решения о лечении (фаза стационарного лечения)	35	20-50
• От двери до иглы	87	49-138

Примечание: За исключением догоспитальной фазы, медиану задержки и межквартильный размах рассчитывали только на основе данных пациентов, прибывших в больницу до окончания временного окна реперфузионной терапии (4,5 часа после появления симптомов). Для расчета медианы, задержку догоспитальной фазу ограничивали 48 часами для случаев прибытия в больницу на 3 день после появления симптомов или позже.

# Сравнение показателей Российской Федерации с рекомендациями АНА/ASA и Порядком оказания помощи больным с ОНМК

Время, медиана

Показатели АНА/ASA

60 мин

Время от двери до иглы

25 мин

Время от двери до нейровизуализации

45 мин

Время от двери до выполнения лаборат. тестов

60 мин

Время от госпитализации до принятия терапевтического решения

Требования Порядка

Показатель отсутствует

40 мин

20 мин

60 мин

Результаты 1-го этапа аудита 11 сосудистых центров

87 мин

50% пациентов  $\leq$  60 min

15 мин

69% пациентов  $\leq$  25 min

35 мин

63% пациентов  $\leq$  45 min

35 мин

78% пациентов  $\leq$  60 min

# КРИТЕРИИ TOAST

## Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

- 1) Атеросклероз крупных артерий (атеротромботический): 45–50 %
- 2) Кардиоэмболия: 20-30%
- 3) Лакунарный (окклюзия артерий мелкого калибра): 10-20 %
- 4) Инсульт другой уточненной этиологии
- 5) Инсульт неуточненной этиологии:
  - 2 или более причины
  - причина не выявлена

# Определение патогенетического варианта

## Тактика вторичной профилактики

Антитромботическая терапия

Хирургия

Антиагреганты  
(некардиоэмболия):

Аспирин

Клопидогрель

Агренокс

Антикоагулянты  
(кардиоэмболия):

Варфарин

Дабигатран

Ривароксабан

Апиксабан

КЭАЭ

Стентирование и ангиопластика

# Патогенетический вариант (TOAST)

Атеротромботический

Кардиоэмболический

Лакунарный

КТ/МРТ (40 мин) >1,5 см

>1,5 см

<1,5 см  
или нет очага

Нет данных за кардиоэмболию, стенозы <50%, любые объем очага и локализация  
+ есть данные за другой возможный механизм

Причина не установлена, или есть данные за 2 возможных механизма (напр. МА+стеноз)

Дуплекс МАГ

>50% стеноз

<50% стеноз

<50% стеноз

Микро-эмболодетекция

+

Источник эмболии: сосуд или

+

дце

+/-

Другой этиологии  
(диссекция, тромбофилии и т.д.)

Неуточненной этиологии

# Стратегии реперфузионной терапии при инсульте



# Тромболизис: доказательная база

## Исследование *NINDS* (*rtPA*)

- Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование
- 624 пациента
- 0,9 мг/кг массы тела, 10% болюс, 60 мин. инфузия
- Симп. внутримозг. кровоизл.: 6,4% *rt-PA* vs 0,6% плацебо
- Летальность: 17% *rt-PA* vs 21% плацебо
- ↑ степени функц. восстановления на 30% больше в группе

# Тромболизис: доказательная база

## ECASS I

- 0-6 часов,
- 1,1 мг/кг массы тела
- 620 пациентов
- СБМК: 19,8% *rt-PA* vs 6,5% плацебо

## ECASS II

- 0-6 часов
- 0,9 мг/кг массы тела
- СБМК: 11,8% *rt-PA* vs 3,1% плацебо

## ATLANTIS

- **A (0-6 часов) – 142 пациента**  
*Hacke W et al. JAMA. 1995; 274: 1017-1025*
- **B (3-5 часов) – 547 пациентов**  
*Hacke W et al. Lancet. 1998; 352: 1245-1251*

Отсутствие  
различий между  
группами по  
степени  
функционального  
восстановления

# Тромболизис: доказательная база

## Исследование *ECASS III* (*rt-PA* через 3 – 4,5 часов)

- Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование
- 821 пациент
- 0,9 мг/кг массы тела, 10% болюс, 60 мин. инфузия
- **Симп. ВМК:** 2,4% *rt-PA* vs 0,2% плацебо
- **Летальность:** 7,7% *rt-PA* vs 8,4% плацебо
- Лучшая степень функционального восстановления в группе *rt-PA* (52,4% vs 45,2%)

# Исследование IST 3 (2000 – 2011 г.г.)

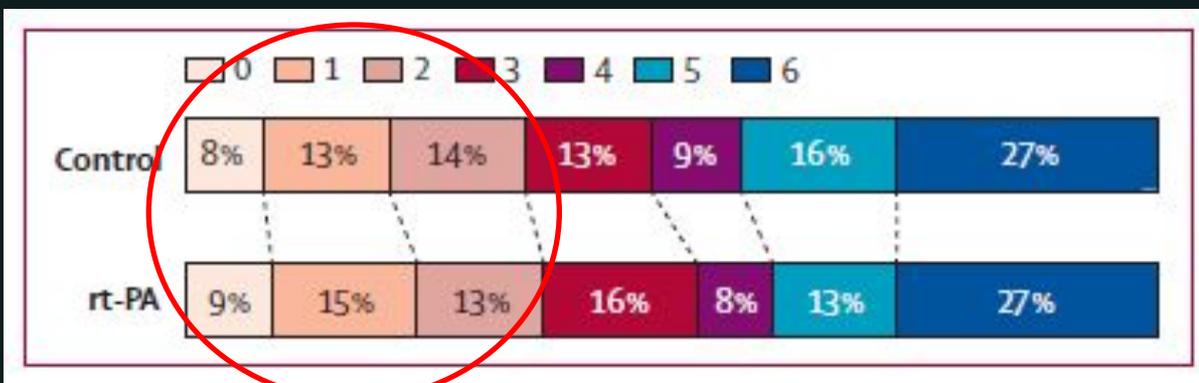
## *Системная ТЛТ (rt-PA) в первые 6 часов о начала заболевания*

- Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование
- 156 центров, 12 стран
- 3035 пациентов (1515 rt-PA, 1520 плацебо)
- 0,9 мг/кг массы тела, 10% болюс, 60 мин. инфузия
- Период наблюдения за пациентами: 6 месяцев

# Исследование IST 3 (2000 – 2011 г.г.)

**Первичная конечная точка** – функциональное восстановление 0-2 бала по Оксфордской шкале : rt-PA 37% vs плацебо 35% (p=0,181)

- 53% больных старше 80 лет
- **Симптомная ГТ**: rt-PA 7% vs плацебо 1%
- **Летальность**:
  - ✓ 1 – 7 сутки: rt-PA 11% vs плацебо 7% (p=0,001)
  - ✓ 7 дней – 6 месяцев: rt-PA 27% vs плацебо 27%



# Мета-анализ 2014 г.

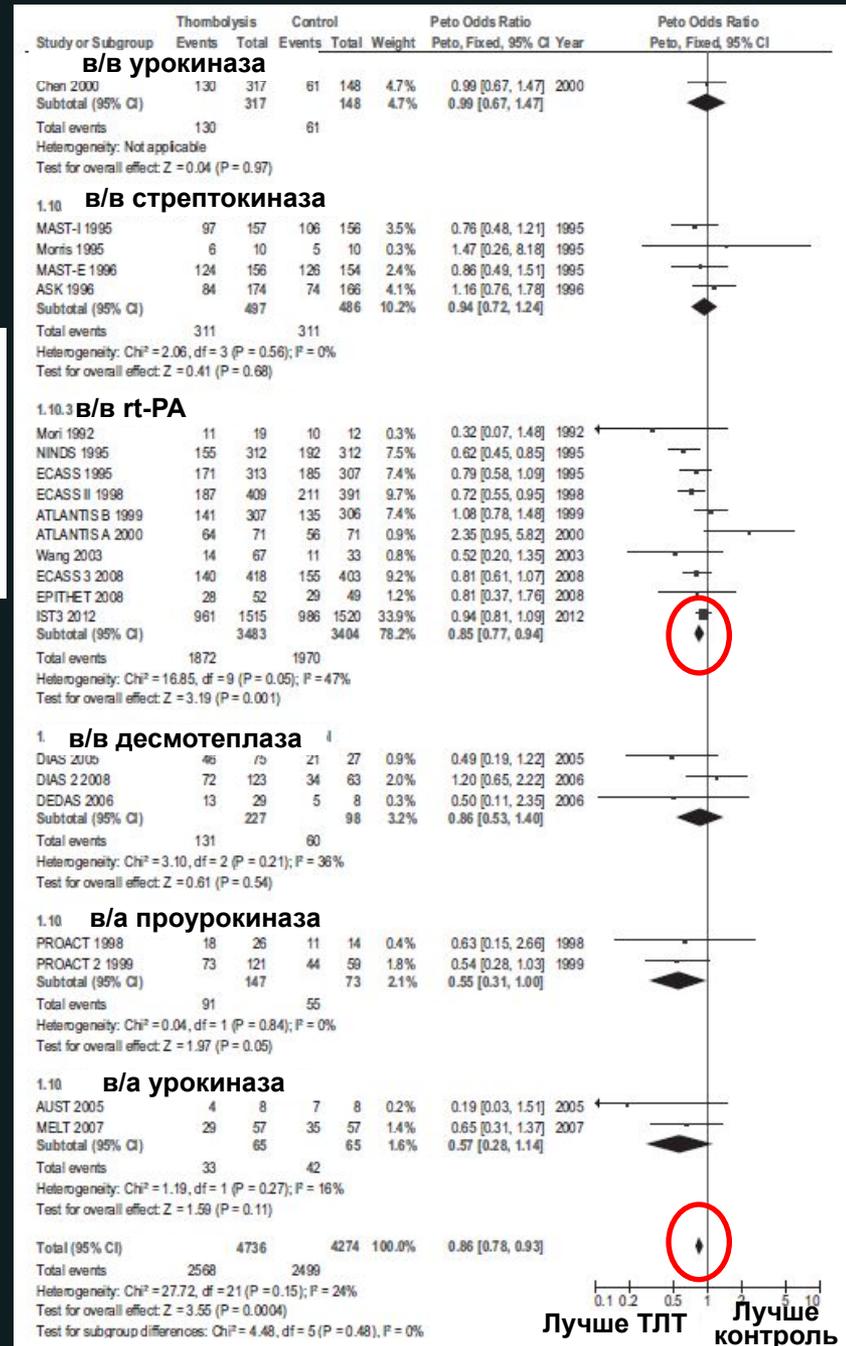
## Cochrane Corner

Section Editor: Peter Sanderson, MA, DM, FRCP, FMedSci

### Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke, Update August 2014

Joanna M. Wardlaw, FRCP, MD; Veronica Murray, MD, PhD; Elvind Berge, MD, PhD;  
Gregory J. del Zoppo, MD

Смерть или  
зависимость (МШР  
3-6 баллов)  
через 3-6 месяцев от  
начала инсульта



# Мета-анализ 2014 г.

## Cochrane Corner

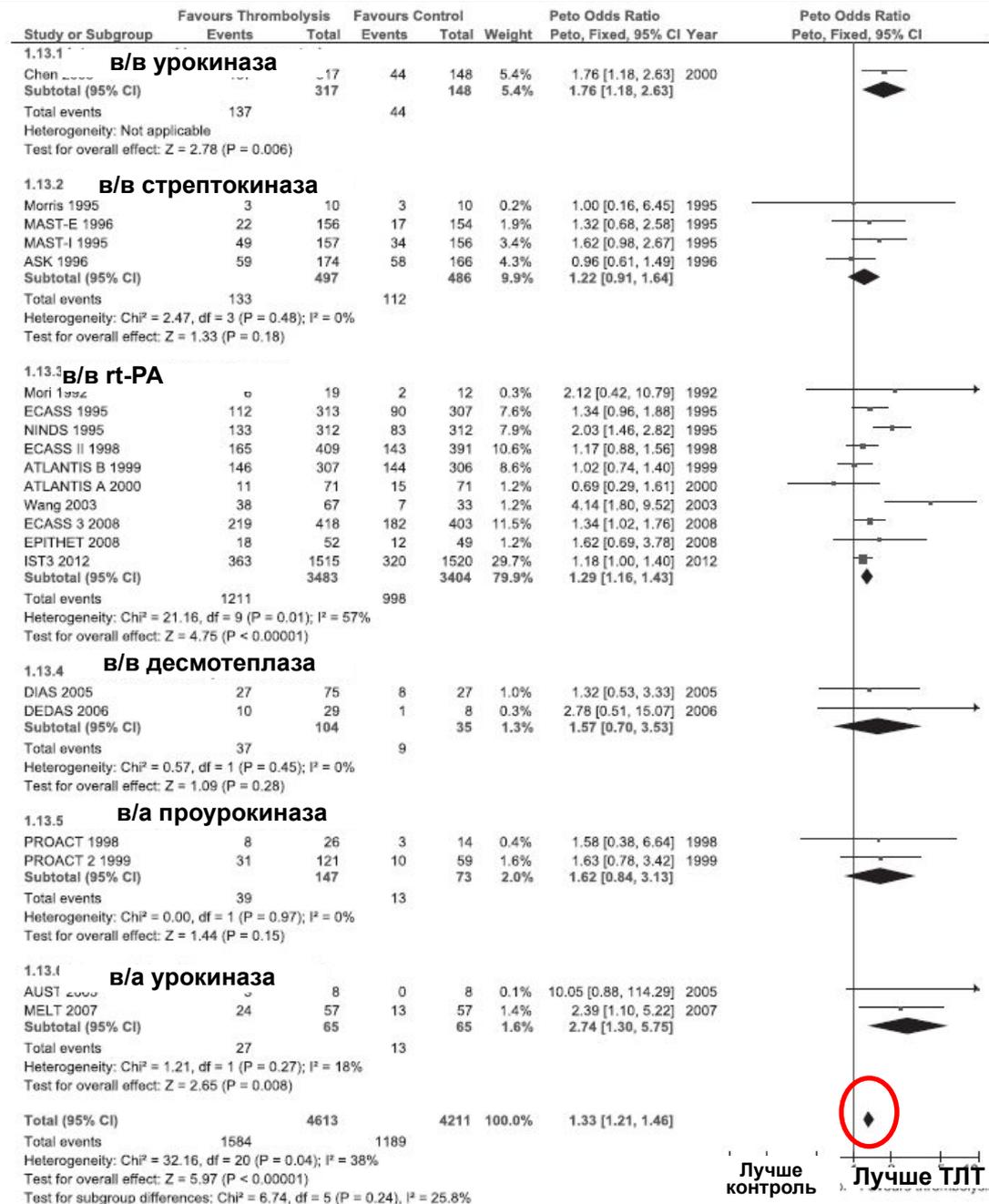
Section Editor: Peter Sanderson, MA, DM, FRCPE, FMedSci

### Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke, Update August 2014

Joanna M. Wardlaw, FRCR, MD; Veronica Murray, MD, PhD; Elvind Berge, MD, PhD;  
Gregory J. del Zoppo, MD

Хорошее  
функциональное  
восстановление  
(МШР 0-1 балл)  
через 3-6 месяцев от  
начала инсульта

Stroke. 2014;45:e222-e225



## Cochrane Corner

Section Editor: Peter Sanderson, MA, DM, FRCPE, FMedSci

### Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke, Update August 2014

Joanna M. Wardlaw, FRCR, MD; Veronica Murray, MD, PhD; Elvind Berge, MD, PhD;  
Gregory J. del Zoppo, MD

- Тромболитическая терапия в первые 6 часов от начала инсульта уменьшает количество умерших или зависимых пациентов, с максимальной эффективностью в первые 3 часа.
- ТЛТ у пациентов старше 80 лет также эффективна, как и у более молодых больных
- Отсутствуют различия между типом используемой нейровизуализации (КТ vs ДВИ МРТ), также между отсутствием или наличием обширных очагов на КТ



[www.sitsinternational.org](http://www.sitsinternational.org)

- Более 110 000 пациентов
- 1421 центр по всему миру
- Регистры:
  - Общий протокол
  - в/в ТЛТ (минимальный)
  - в/в ТЛТ
  - Тромбоэкстракция
  - Бриджинг (в/в+в/а)

# Регистр SITS-EAST

- С 2005 г.
- Переведен на русский язык
- 36 регистр. / 14 активных центров
- 1105 больных

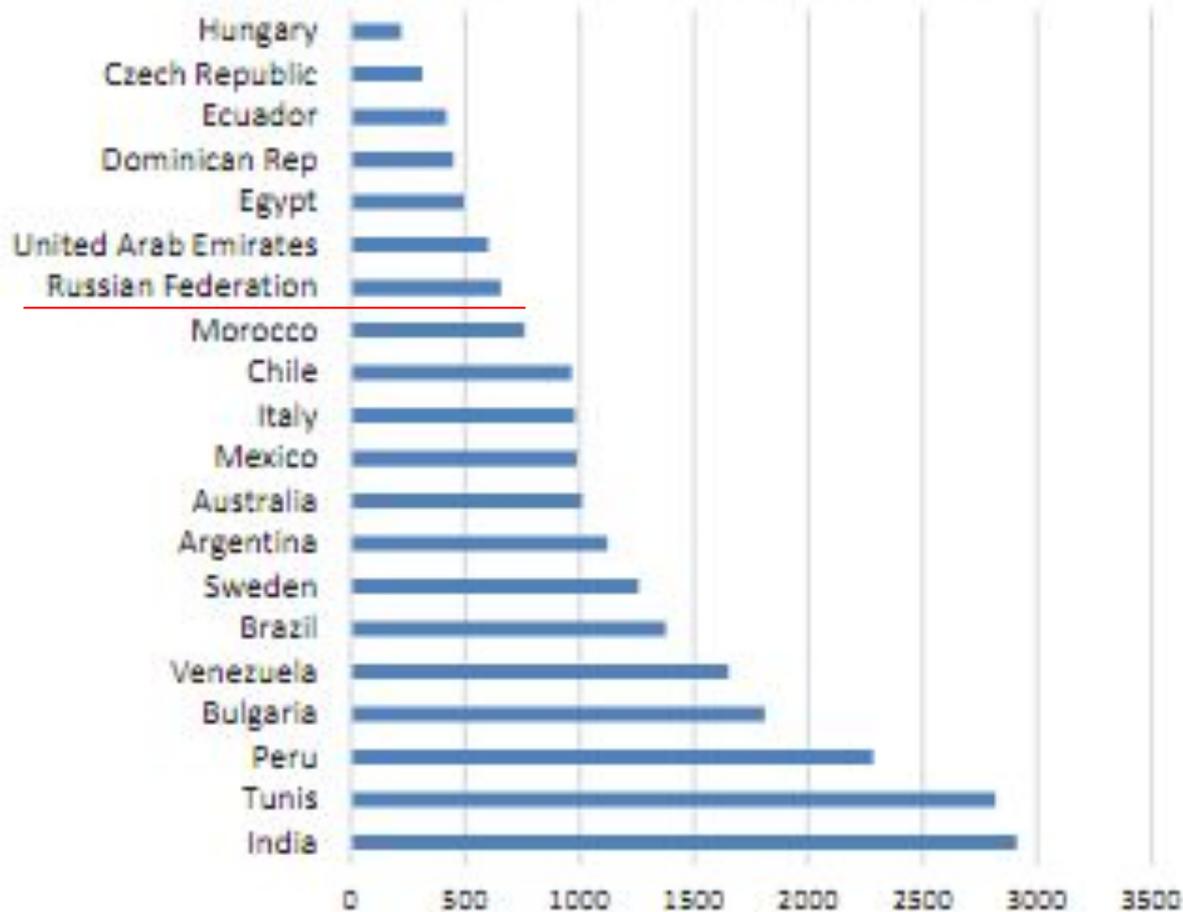
	Russian Federation	SITS
Время от двери до иглы (IQR)	59.00 (40.00 - 75.25)	67.00 (46.00 - 94.00)
Время от двери до КТ, median (IQR)	10.00 (0.00 - 19.00)	25.00 (15.00 - 40.00)
Время от начала до ТЛТ, median (IQR)	190.00 (165.00 - 225.00)	150.00 (118.00 - 180.00)
mRS 0-2, %(CI)	44.12 (32.95 - 55.92)	55.33 (54.96 - 55.69)
СГТ SITS-MOST, %	2.40 (1.03 - 5.50)	1.71 (1.62 - 1.81)

# Регистр SITS-EAST



The SITS All Patient Protocol – minimal version  
Which countries have used it most?

20 countries with highest APP-mini useage



Total since 2009  
24 932 patients



# SITS

Safe Implementation of  
Treatments in Stroke

## ТОП 5 центров:

1. Екатеринбург
2. Набережные Челны
3. РНИМУ (Москва)
4. НИИ неврологии (Москва)
5. Казань

# Тромболизис – экономическая эффективность

## Фармакоэкономический анализ исследования *NINDS*

- ↓ **койко-дня** (10.9 rt-PA vs 12.4 плацебо;  $p = 0.02$ )
- ↓ **затрат на реабилитацию** (выписаны домой 48% больных rt-PA, 36% - плацебо,  $p = 0.002$ )
- **На каждую 1000 пролеченных rt-PA:**
  - ↑ затрат в остром периоде на \$1.7 млн.
  - ↓ затрат на реабилитацию и уход на дому на \$6,2 млн.

# Тромболизис: нормативная база



*В/в введение rtPA рекомендуется в течение **4,5** часов после начала ишемического инсульта (Класс I, уровень A).*

## **AHA/ASA Scientific Statement**

*Внутривенное введение rt-PA является рекомендованным лечением в течение **4,5** часов после начала ишемического инсульта (Класс I, уровень B).*

**Тромболизис – в первые 4,5 часа!**

**Инструкция**  
по медицинскому применению лекарственного препарата  
**АКТИЛИЗЕ® (Actilyse®)**  
Регистрационный номер: П №014214/01  
**Изменение №1 от 25 мая 2011 г.**

## **РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

**Утверждены на X съезде неврологов,  
Нижний Новгород, 19.06.2012 г.**

# Тромболизис при ишемическом инсульте в Российской Федерации

**2005:** показание для алтеплазы – ишемический инсульт

**2005:** первый системный тромболизис в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ, Москва

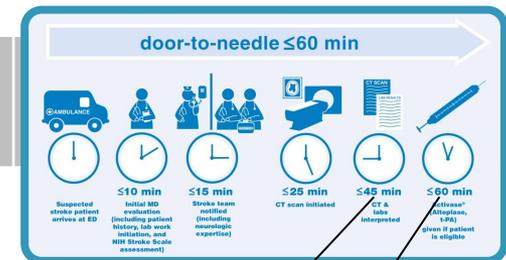
**2006:** первый внутриартериальный тромболизис в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ, Москва

**2005-2007:** внедрение ТЛТ в ряде центров (Санкт-Петербург, Казань, Екатеринбург, Белгород, Воронеж, Самара, Сургут, Ханты-Мансийск..)

**С 2008** внедрение в/в и в/а ТЛТ в первичных и региональных сосудистых центрах

# Временные затраты при проведении ТЛТ

Показатель	Российская Федерация	AHA/ASA Recommendations
Время от начала заболевания до госпитализации в стационар	76 [60; 120]	-
От начала заболевания до вызова СМП	20	-
От вызова СМП до прибытия бригады	16	
От прибытия бригады до госпитализации в стационар	40	
Время от поступления до КТ (<40)	<b>15</b> [8; 25]	<b>&lt;45</b>
Время от госпитализации до ТЛТ (от «двери до иглы»)	<b>53</b> [40; 70]	<b>&lt;60</b>



# Характеристика больных, которым проводился в/в тромболизис

Показатель	Российская Федерация
Пол, муж / жен, %	59 / 41
Возраст, медиана	62 [54; 71]
Патогенетический вариант (TOAST), %	
Атеротромботический	47
Кардиоэмболический	27
Лакунарный	3,5
Другой этиологии	4,5
Неуточненной этиологии	18
Балл по NIH при поступлении, медиана	13 [9; 17]
АД при поступлении, медиана	
сАД	160 [140;170]
дАД	90 [80; 100]

# **Тромболизис в Российской Федерации по данным госпитального регистра (10.2008 - 04.2013 г.г.)**

<b>Показатель</b>	<b>РФ</b>	<b>NINDS</b>	<b>ECASS III</b>	<b>SITS- MOST</b>
<b>Летальность, %</b>	<b>13,2</b>	<b>17</b>	<b>7,7</b>	<b>11,3</b>
<b>Симптомная геморр. трансформация, %</b>	<b>6,7</b>	<b>6,4</b>	<b>2,4</b>	<b>6,8</b>
<b>Хорошее функц. восст. (мод.шк.Рэнкина 0-2), %</b>	<b>49</b>	<b>-</b>	<b>52,4</b>	<b>54,8</b>
<b>Балл по NIH при поступлении</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>10,7</b>	<b>12</b>

# Факторы, влияющие на эффективность тромболизиса в Российской Федерации

Летальный исход			
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст	1,029	1,002 – 1,056	0,035
<u>Балл по шкале инсульта NIH при поступлении</u>	1,121	1,062 – 1,184	0,0001
Систолическое АД при поступлении	1,009	1,001–1,016	0,02
Благоприятное функциональное восстановление (0-2 балла по mRs)			
<u>Балл по шкале инсульта NIH при поступлении</u>	1,117	1,070 – 1,166	0,001
Диастолическое АД при поступлении	1,012	1,001 – 1,023	0,034
Геморрагическая трансформация (все типы)			
Возраст	1,034	1,012 – 1,057	0,003
Наличие ранних КТ-признаков инфаркта головного мозга	2,057	1,206 – 3,509	0,008
<u>Балл по шкале инсульта NIH при поступлении</u>	1,097	1,049 – 1,147	0,0001

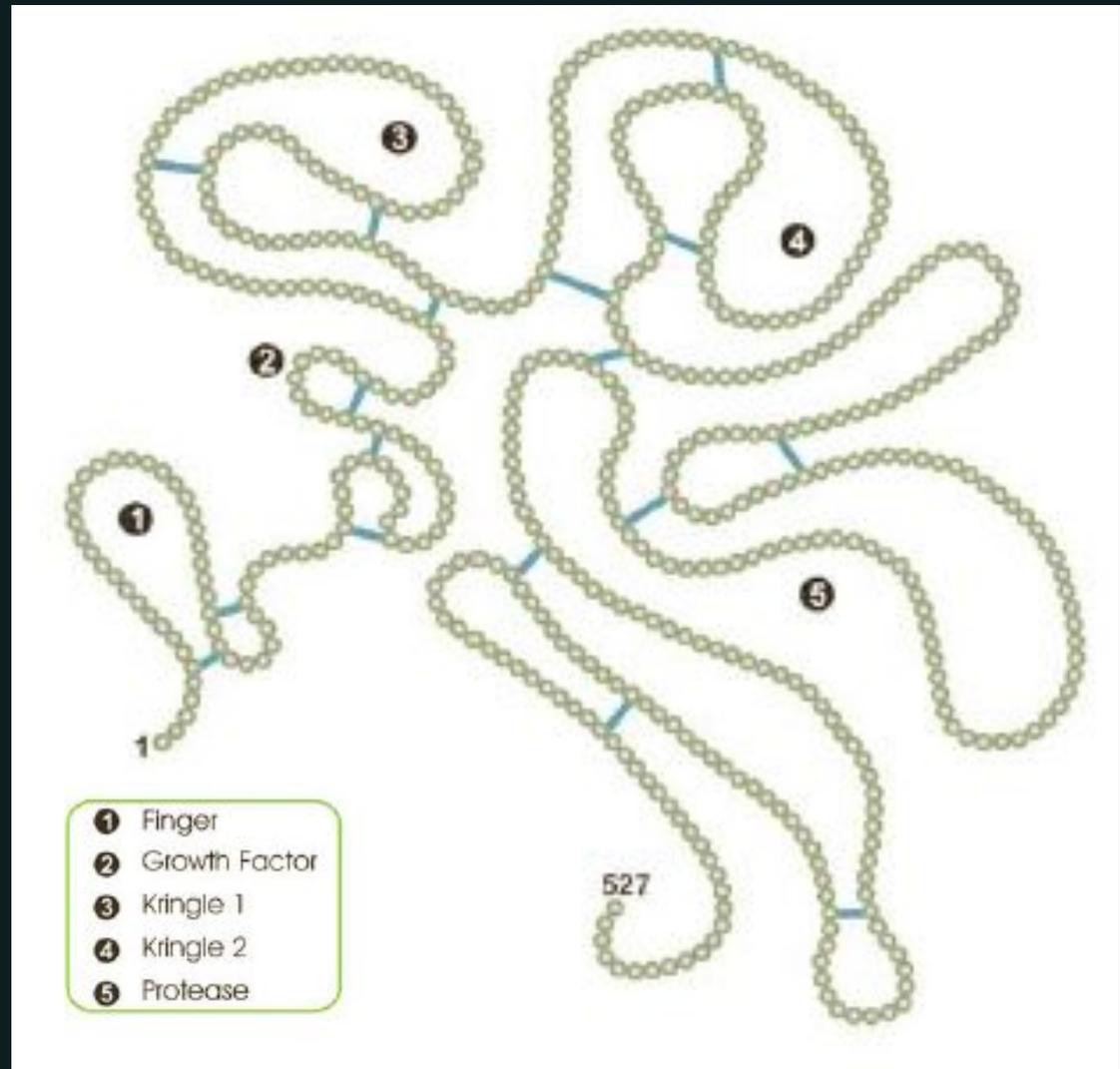
# Фибринолитические препараты

- **I поколение** – системные: природные активаторы плазминогена (стрептокиназа, урокиназа)
- **II поколение** – фибриноселективные: rt-PA (альтеплаза)
- **III поколение:** - усовершенствованные rt-PA и др. активаторы плазминогена:
  - тенектеплаза – фибринспецифичная форма rt-PA,
  - ретеплаза – негликозилированная форма rt-PA,
  - ланотеплаза – rt-PA с длительным периодом T<sub>1/2</sub>
  - ацилированный комплекс «стрептокиназа + плазминоген» (направленная доставка к тромбу),
  - фибринактивированный человеческ. плазминоген
- **IV поколение** – усовершенствованные активаторы плазминогена III поколения (биосинтетические)
- **V поколение** – композиции тромболитиков:
  - rt-PA + конъюгат «урокиназа-фибриноген»

# Алтеплаза

(рекомбинантный тканевой активатор плазминогена)

- Гликопротеин
- 527 аминокислот
- После введения находится в неактивной форме и активируется после связывания с фибрином.



# Механизм действия

1 - *rt-PA*, 2 - плазминоген, 3 - место связывания, 4 - активный центр плазминогена, 5 - нить фибрина, 6 - плазмин, активированный *rt-PA*, 7 - активный плазмин, разрушающий нить фибрина

- Активируясь, алтеплаза вызывает превращение плазминогена в плазмин, что ведет к разрушению фибрина.
- Фибринспецифичность – после введения 100 мг алтеплазы уровень фибриногена ↓ на 16-36%\*

# РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

## Противопоказания к ТЛТ

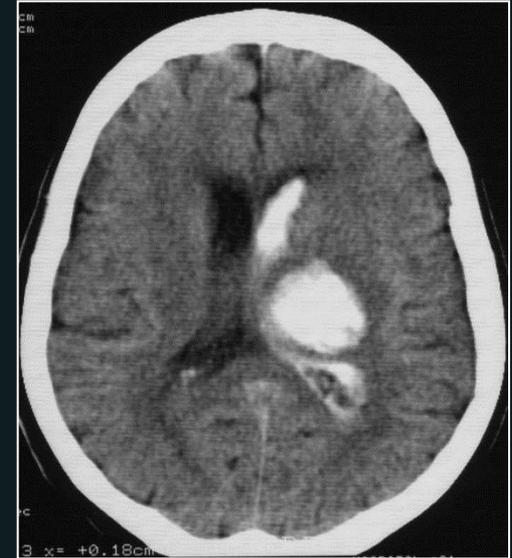
- Нейровизуализационные (КТ, МРТ) признаки внутримозгового кровоизлияния, опухоли мозга, артериовенозной мальформации, абсцесса мозга, аневризмы церебральных сосудов
- Признаки **тяжелого инсульта**: клинические (балл по шкале инсульта **NIH > 25**), нейровизуализационные (очаг ишемии распространяется на территорию **более 1/3 бассейна СМА**)



# Противопоказания к тромболизису

## Данные КТ

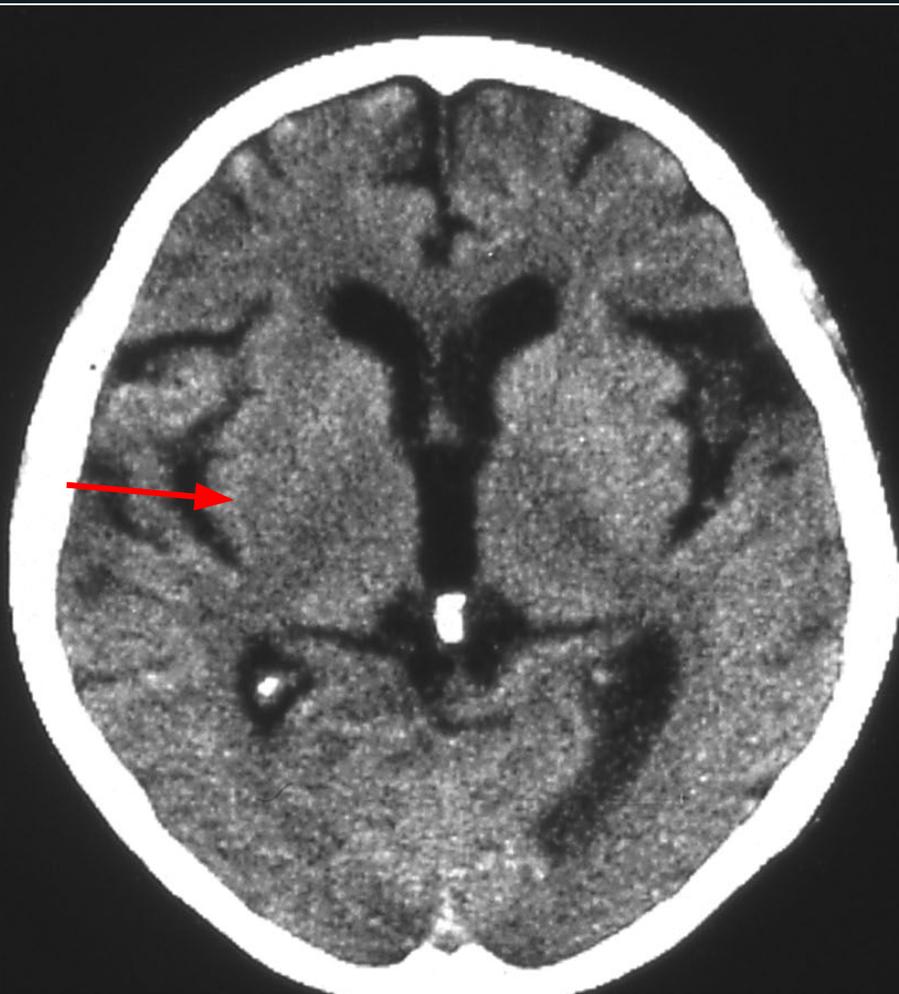
**1.** Наличие признаков  
внутричерепного кровоизлияния



**2.** Инфаркт более 1/3 бассейна СМА



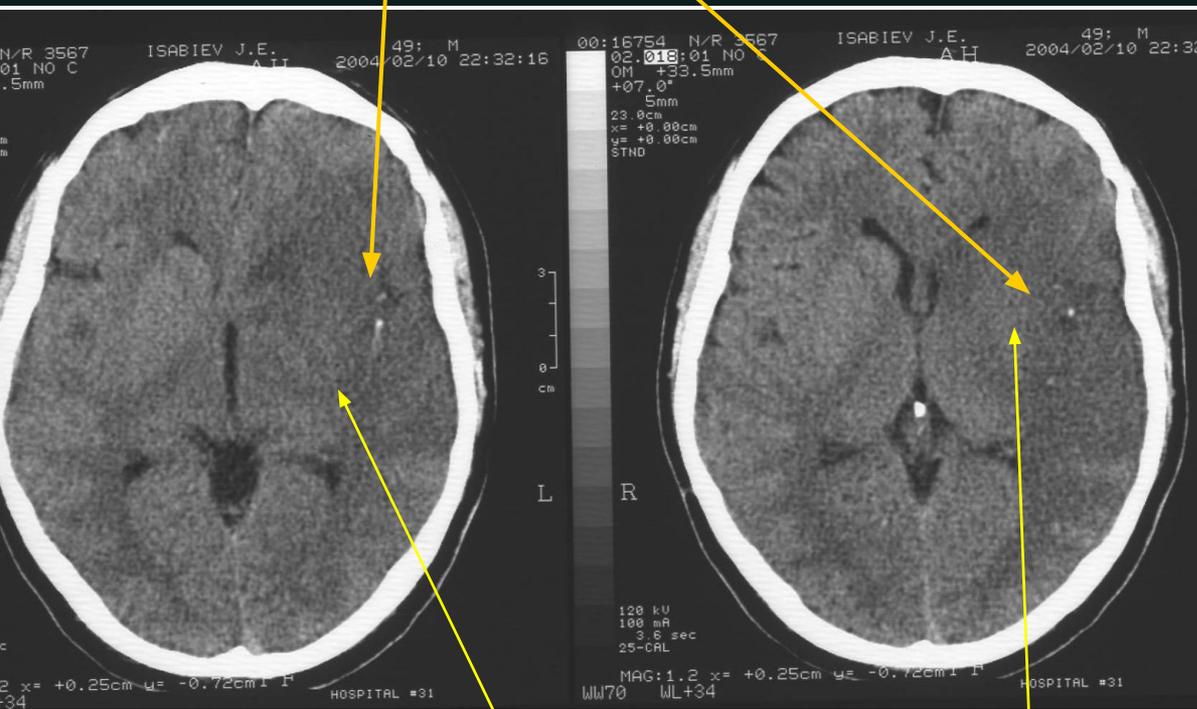
# Утрата контраста чечевицеобразного ядра



# Ранние КТ-признаки инфаркта мозга

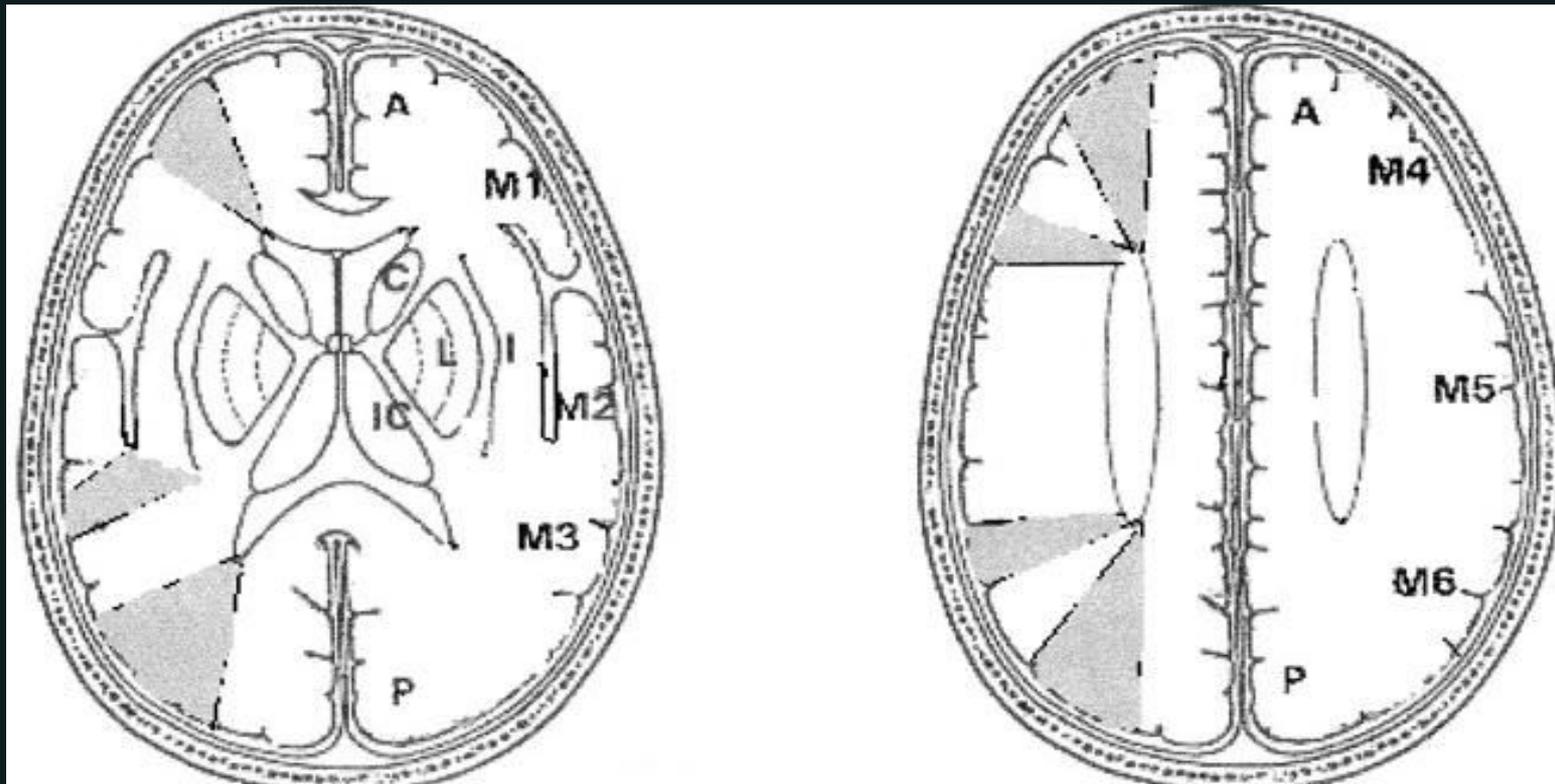
Гиперденсивность сосудов –  
«СИМПТОМ ТОЧКИ»

С-м гиперденсивной СМА



Снижение контраста между лентиккулярным  
ядром и белым веществом

# Шкала ASPECTS



Передняя корковая область – M1; корковая область латеральная от островковой извилины - M2; задняя корковая область - M3; M1-3 располагаются рострально по отношению к базальным ганглиям; M4, M5, M6 - корковые ветви лобно-височно-теменной локализации, расположены выше предыдущих на 2 см выше; С – хвостатое ядро; IC – внутренняя капсула; L- лентикулярное ядро; I – островковая извилина. А, Р – зоны кровоснабжения передней и задней мозговых артерий.

Шкала ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score, J. H. Warwick Pexman et al., 2001г..

# Противопоказания к тромболизису

## Клинические данные

1. Малый неврологический дефицит (менее 5 баллов по шкале NIHSS) или значительное клиническое улучшение перед началом терапии
2. Тяжелый инсульт (клинически –  $\geq 25$  баллов по шкале NIHSS)
3. Клинические признаки субарахноидального кровоизлияния, даже если нет данных за него при КТ/МРТ.
4. Судорожный припадок в дебюте инсульта.
5. Систолическое АД  $> 185$  мм.рт.ст. или диастолическое АД  $> 105$  мм.рт.ст.

# Противопоказания к тромболизису

1. Более 4,5 часов от начала заболевания или те больные, у которых точное время заболевания неизвестно (инсульт во сне).
2. Применение гепарина в предшествующие 48 часов до инсульта с повышением АЧТВ
3. Больные с любым инсультом в анамнезе и сопутствующим сахарным диабетом.
4. Предшествующий инсульт в течение 3 месяцев (при ТЛТ до 3 часов, от 3 до 4,5 – любой давности).
5. Известный геморрагический диатез.
6. Такие заболевания ЦНС в анамнезе, как опухоль, аневризма, состояние
7. Недавнее или вновь выявленное выраженое кровоизлияние в мозге.
8. Геморрагическая ретинопатия.
9. Недавний (менее чем за 10 дней) перенесенный наружный массаж сердца, состояние после абортов, состояние после пункции центральных вен.
0. Бактериальный эндокардит, перикардит, острый панкреатит.

# Противопоказания к тромболизису

9. Документально подтвержденные язвенная болезнь желудка за последние 3 месяца, эрозии пищевода, артериальные аневризмы, артерио-венозные мальформации.
0. Тяжелые заболевания печени, включая цирроз печени, печеночную недостаточность, портальную гипертензию, варикозное расширение вен пищевода и активный гепатит.
1. Серьезное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение последних 3 месяцев.

## 2. Беременность. **Лабораторные данные**

1. Количество тромбоцитов менее 100 000.
2. Гликемия менее или более 2,8-22,5 ммоль/л.
3. МНО >1,3 при приеме варфарина (ТЛТ до 3 часов; от 3 до 4,5 при приеме варфарина ТЛТ противопоказана)
4. Применение гепарина в предшествующие 48 часов до инсульта с повышением АЧТВ

# Протокол тромболизиса при ишемическом инсульте (1)

## Обязательно

- Анамнез, неврологический осмотр (NIHSS)
- Анализ крови (тромбоциты, глюкоза; МНО и АЧТВ – при приеме антикоагулянтов)
- Экстренная КТ головного мозга

## Рекомендуется

- Дуплекс МАГ, ТКДС
- КТ-ангиография, КТ-перфузия (мультимодальная КТ)
- МР-ангиография, DWI-PWI (мультимодальная МРТ)

# Ведение больных при ТЛТ

1. Мониторинг в БИТР минимум 24 часа (АД, ЧСС, ЧД, t, saO<sub>2</sub>)
2. NIHSS:
  1. Каждые 15 минут – во время ТЛТ
  2. Каждые 60 минут – до 24 часов от начала лечения
3. Контроль АД:
  1. Каждые 15 минут – 2 часа
  2. Каждые 30 минут - 6 часов
  3. Каждые 60 минут – до 24 часов от начала лечения

# Ведение больных после ТЛТ (1)

1. Контроль АД (ИАПФ, урапидил, лабеталол, На нитропруссид в/в)
2. Контроль гликемии
3. Запрещено пунктировать некомпремируемые ВЕНЫ (введение алтеплазы – только в периферическую вену)
4. Не рекомендуется установка катетеров и зондов после ТЛТ в течение суток (при необходимости – постановка их до начала ТЛТ)

# Ведение больных после ТЛТ (2)

5. Избегать в/м инъекций
6. При нежелательных явлениях – прекращение ТЛТ
7. Антикоагулянты и антиагреганты (аспирин, варфарин, гепарин, НОАК) запрещены в течение 24 часов после ТЛТ!

# Коррекция АД при проведении тромболизиса



Перед тромболитической терапией рекомендуется снижение артериального давления, в случае повышения его до 185/110 мм рт ст и выше (**Класс IV, GCP**)

American Stroke  
Association

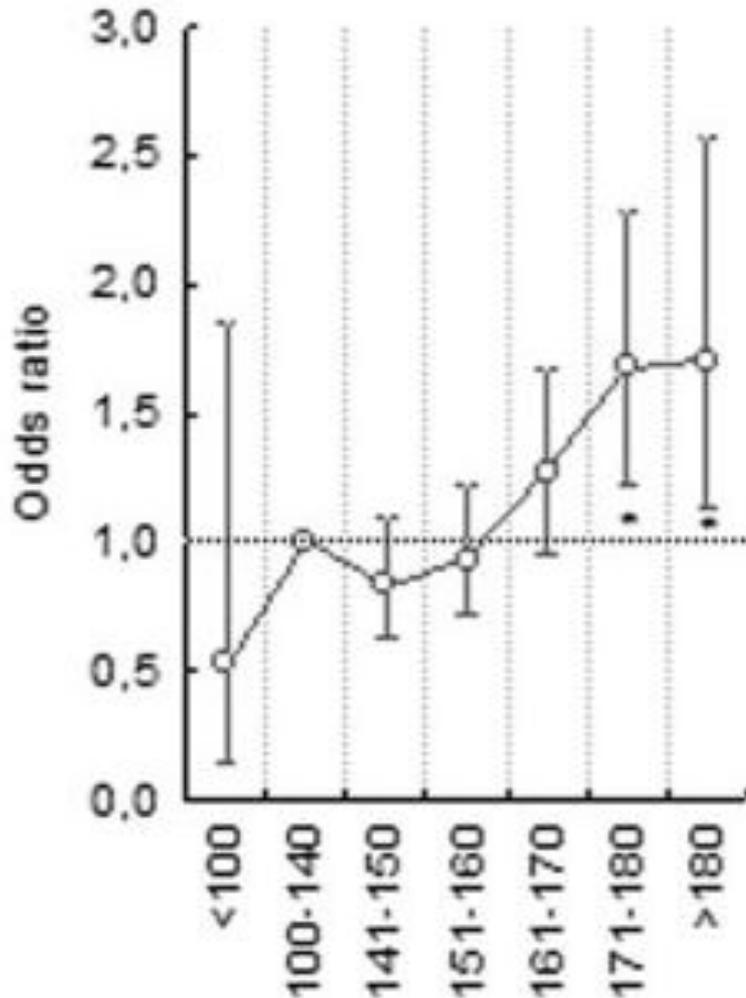


У больных с отсутствием противопоказаний к ТЛТ САД не должно >185 мм. рт.ст., ДАД >110 мм.рт.ст. (**Класс I, уровень B**).  
Данный уровень АД рекомендуется при проведении любых методов реканализации, включая внутриартериальный тромболизис (**Класс I, уровень C**).

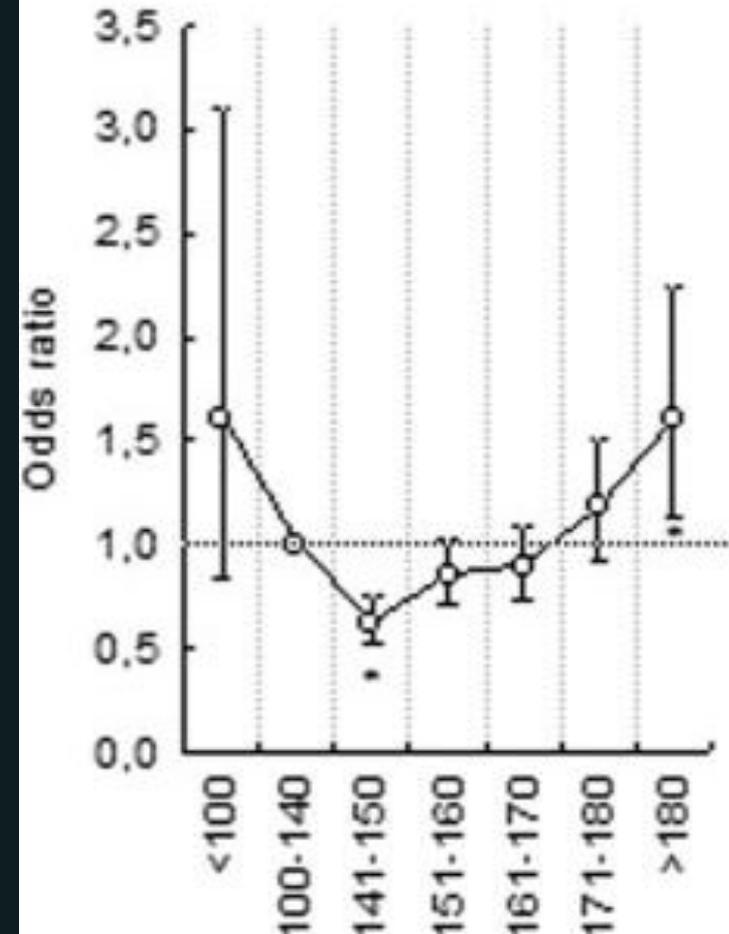
# Уровень АД после ТЛТ и исходы инсульта: SITS-ISTR

11 080 больных, rt-PA в/в, АД в первые сутки

Симптомная ГТ



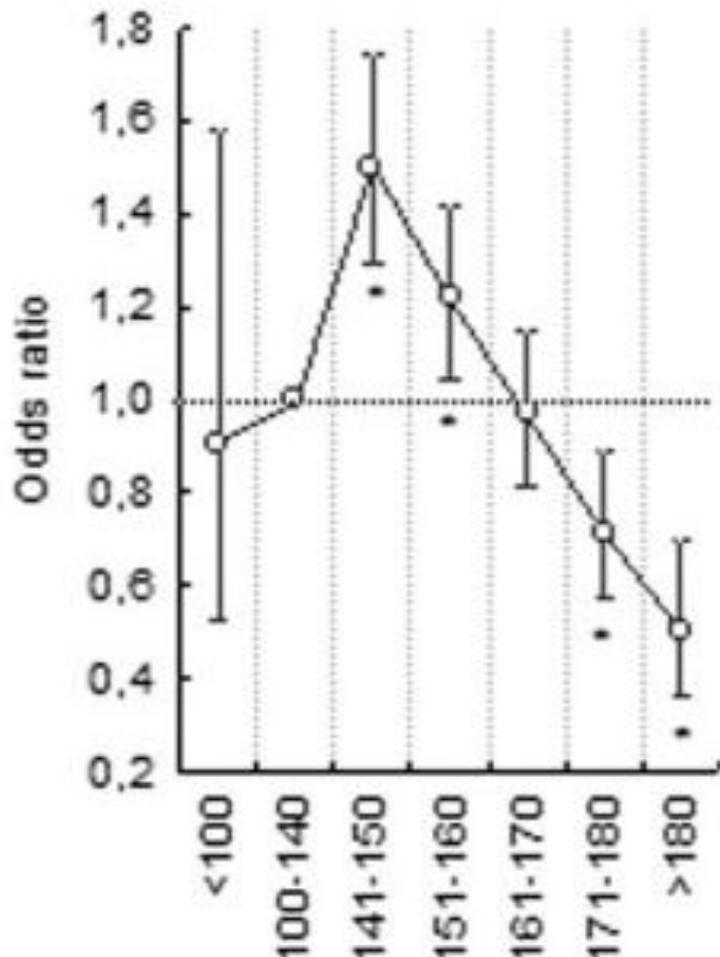
3-х мес.летальность



# Уровень АД после ТЛТ и исходы инсульта: SITS-ISTR

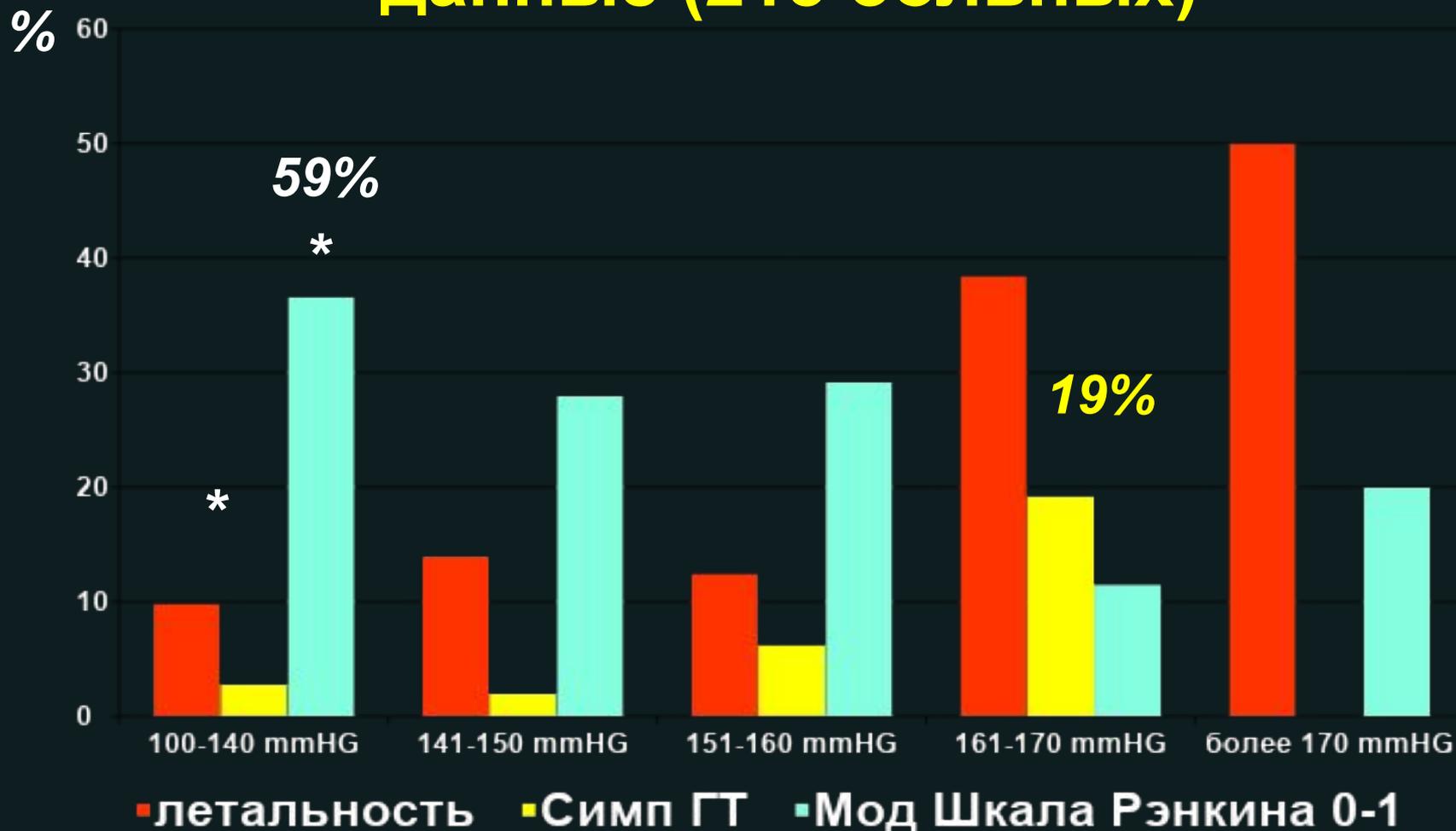
11 080 больных, rt-PA в/в, АД в первые сутки

Независимость через 3 мес



- Исходное сист. АД связано с высоким риском СГТ
- Высокое сист. АД через 2 и 24 часа связаны с риском СГТ, большей летальностью, выраженной инвалидизацией.
- При АД от 141 до 150 мм.рт.ст. наблюдались лучшие исходы

# Уровень АД после в/в ТЛТ: собственные данные (215 больных)



• Ассоциация сист. АД с риском летального исхода (ОШ 1.05, 95% ДИ 1.01-1.08,  $p=0.006$ )

\* $p < 0,05$  по сравнению с др. группами

# Антитромботическая терапия

## До тромболизиса:

1. Аспирин, клопидогрель, агренокс – ТЛТ не противопоказана, однако риск кровоизлияний возрастает!!!
2. Варфарин – при МНО менее 1,3 проведение ТЛТ возможно в первые 3 часа инсульта
3. Дабигатран, ривароксабан, апиксабан (возможна ТЛТ при условии определения АЧТВ, МНО, активности Ха или если прием препарата был >2 дней)

## После тромболизиса:

1. Вопрос о назначении антиагрегантов и антикоагулянтов решать только после КТ через 24 часа!!!

# Шкала NIHSS

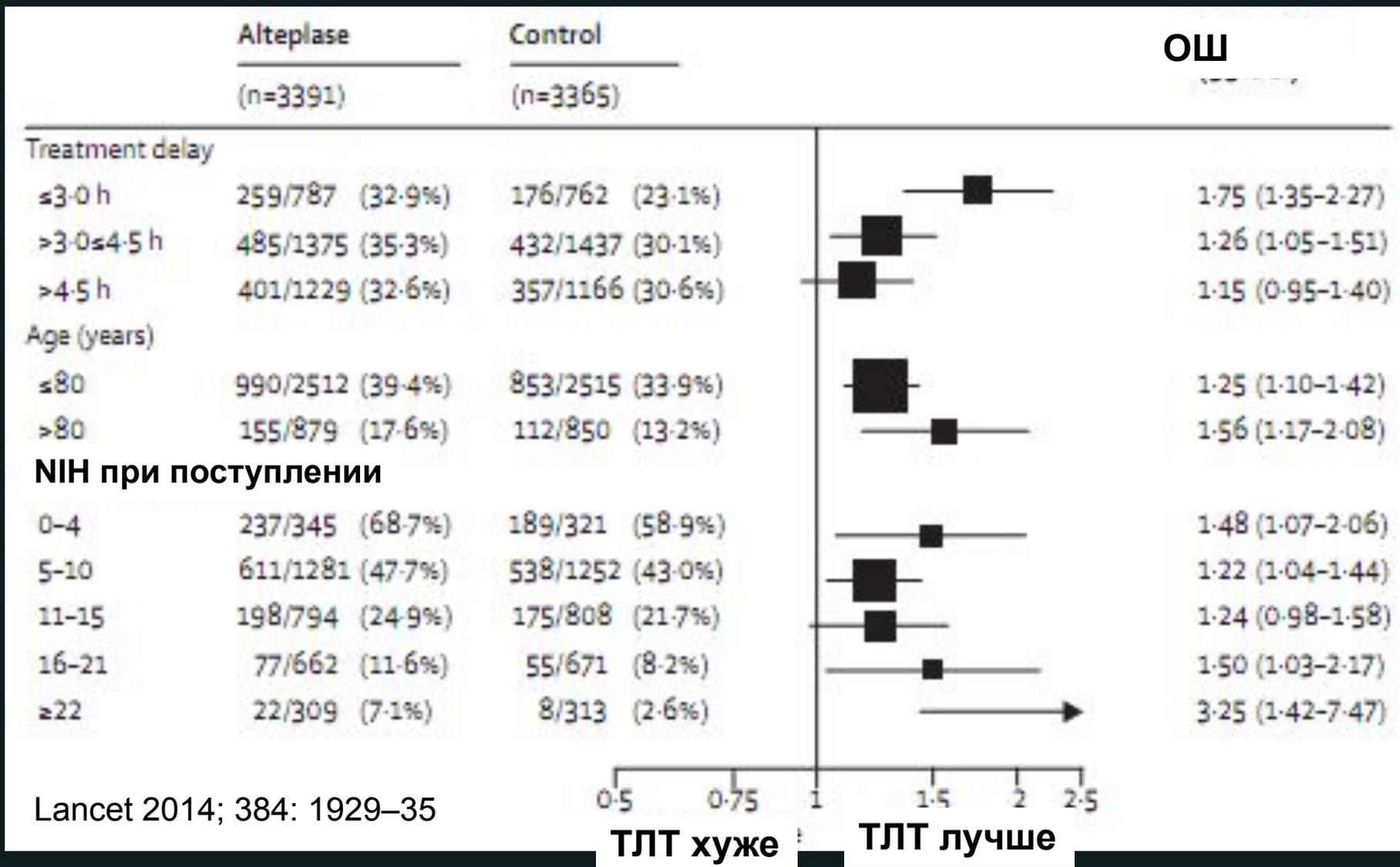
**Неправильные интерпретация и использование шкалы инсульта NIH:**

- выполнение ТЛТ у больных в сопоре;
- оценка только паретичных конечностей;
- отсутствие оценки дизартрии;
- отсутствие оценки неглекта;
- неправильная оценка чувствительности, афазии и т. д.

**ИТОГ: занижение суммарного балла и проведение ТЛТ у заведомо более тяжелых больных**

**Ошибка: отказ от ТЛТ при NIH 5-6-7-8 баллов**

# Вероятность благоприятного исхода (mRs 0-1) при системной ТЛТ



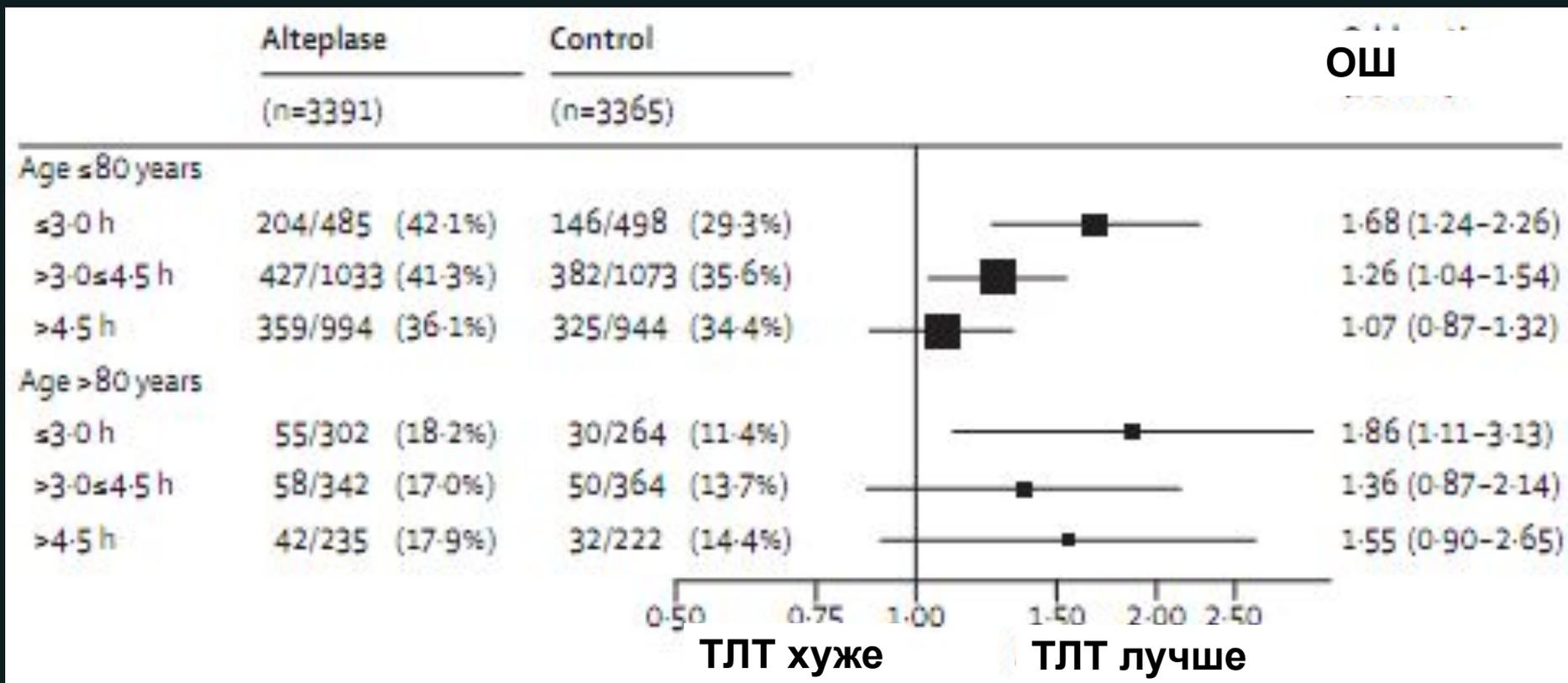
# РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Возраст от 18 лет и старше (после 80 лет с осторожностью, вопрос о проведении ТЛТ необходимо решать индивидуально, с учетом предполагаемого риска)

## Вопросы:

Можно ли проводить ТЛТ у больных старше 80 лет или моложе 18 лет?

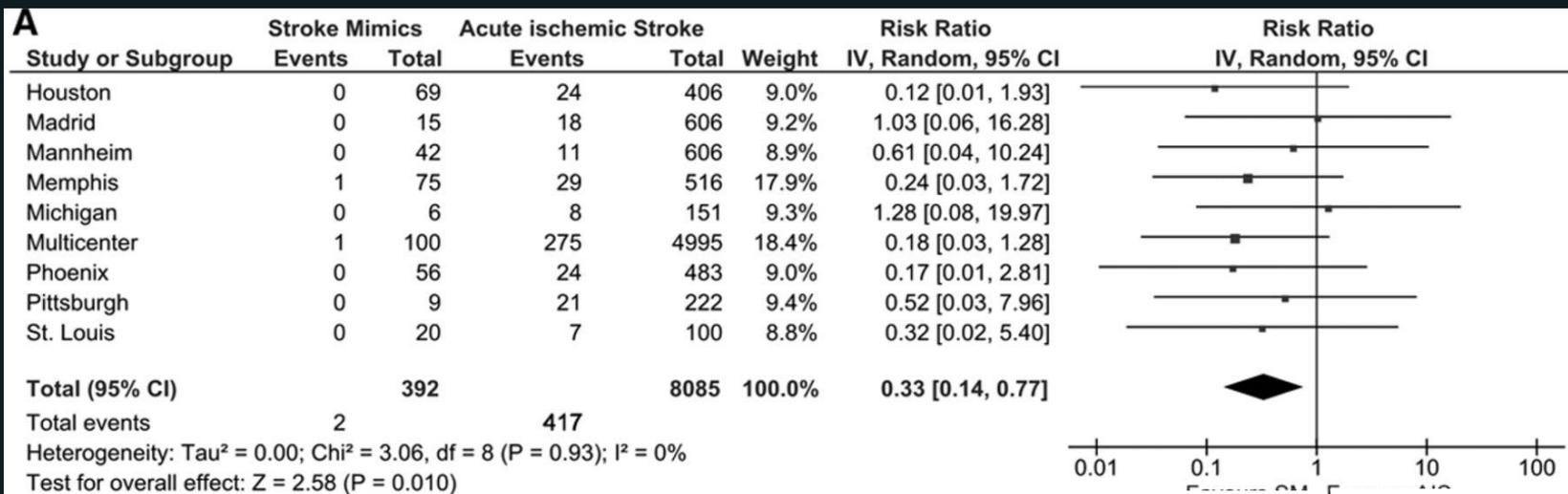
# Вероятность благоприятного исхода (mRs 0-1) У больных младше и старше 80 лет в зависимости от времени начала лечения



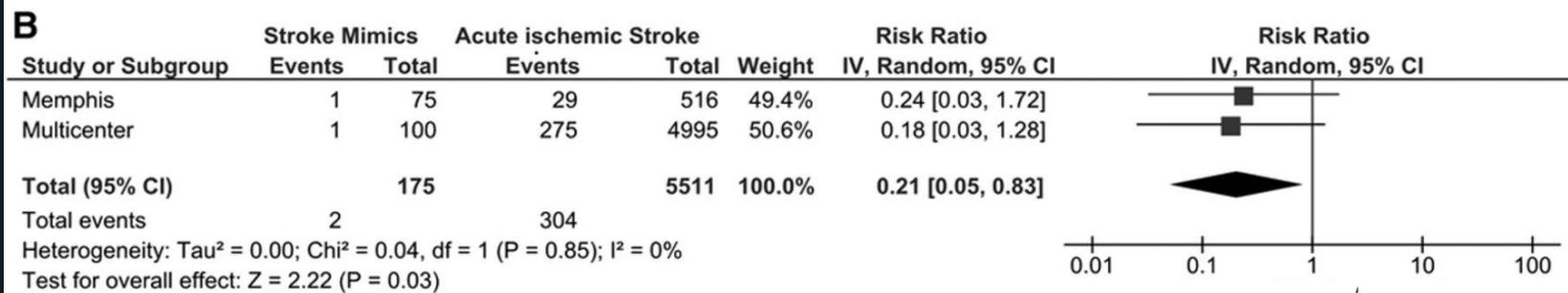
# **«Маски» инсульта и ТЛТ**

- 1. Судорожные припадки**
- 2. Конверсионное расстройство**
- 3. Мигрень**
- 4. Рассеянный склероз**
- 5. Метаболические энцефалопатии**
- 6. Хроническая ишемия мозга и т.д.**

# «Маски» инсульта и ТЛТ

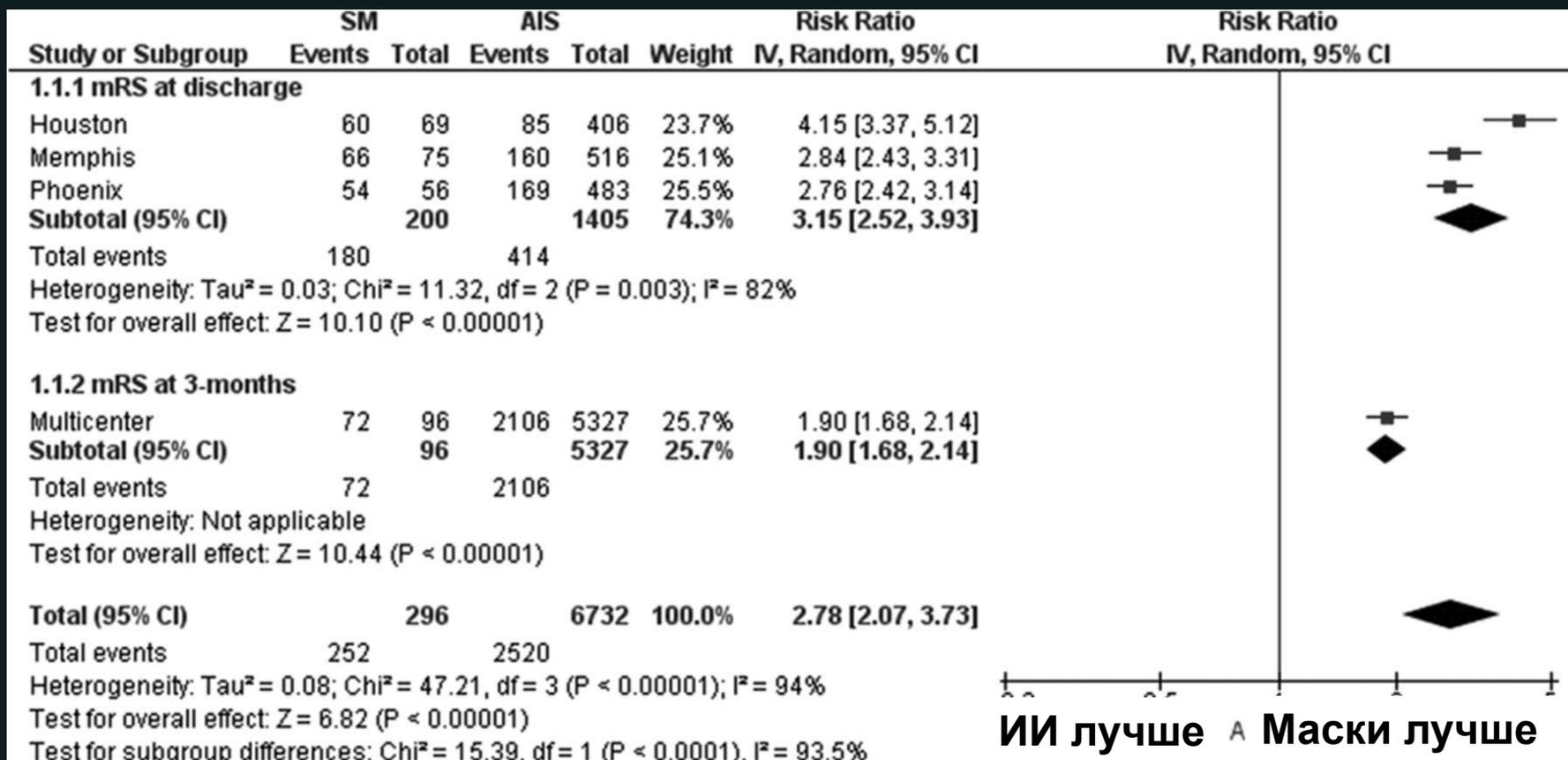


Маски лучше · ИИ лучше



Маски лучше | ИИ лучше

# «Маски» инсульта и ТЛТ



# Влияние гипергликемии на частоту реканализации



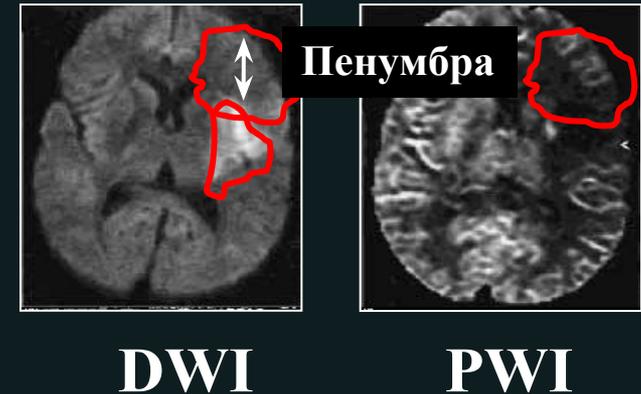
# Влияние гипергликемии на частоту развития геморрагической трансформации

- Объединенный анализ 138 пациентов после ТЛТ (ГТ – 30%, СВМК – 9%)
- Гипергликемия  $>11,1$  ммоль/л  $\longrightarrow$  25% СВМК
- При наличии СД: ГТ – 50%, СВМК – 25% (без СД – 25% и 5% соответственно)

**Гипергликемия и сахарный диабет – независимые факторы риска ГТ и СВМК**  
**ТЛТ у больных сахарным диабетом и с инсультом в анамнезе не рекомендуется**

# Индивидуализация ТЛТ – верификация пенумбры

- Несоответствие между областями с нарушенной диффузией и перфузией (DWI-PWI mismatch)

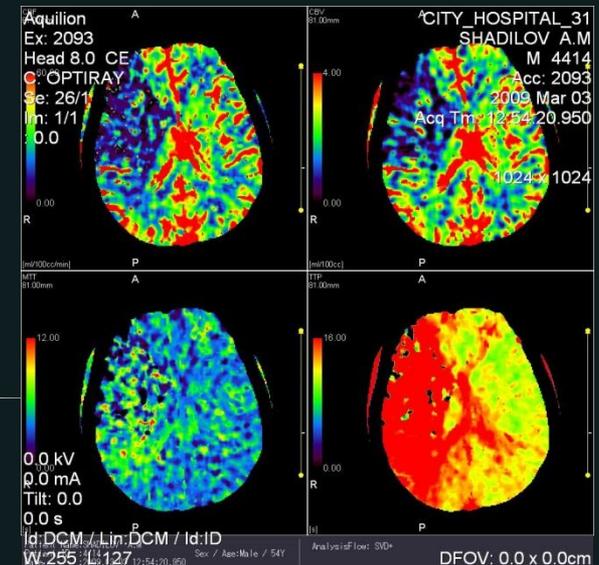


- Тромболизис при размере области несоответствия: не менее 25%

- EPITHET: 3 – 6 часов

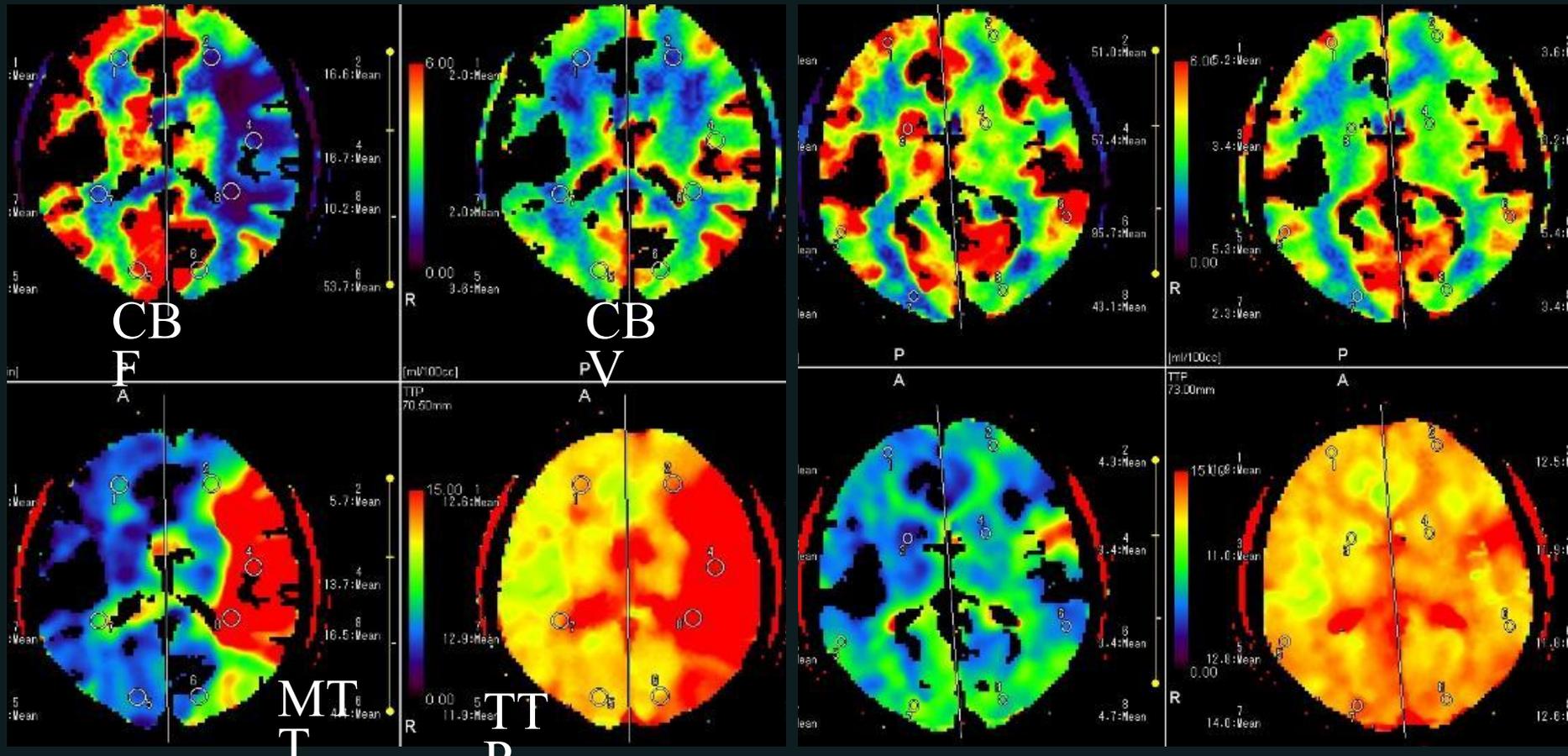
- DEDAS } 0 – 9 часов

- DIAS



# Больной Б., 59 лет, КТ перфузия, NIHSS 13

## До ТЛТ После ТЛТ

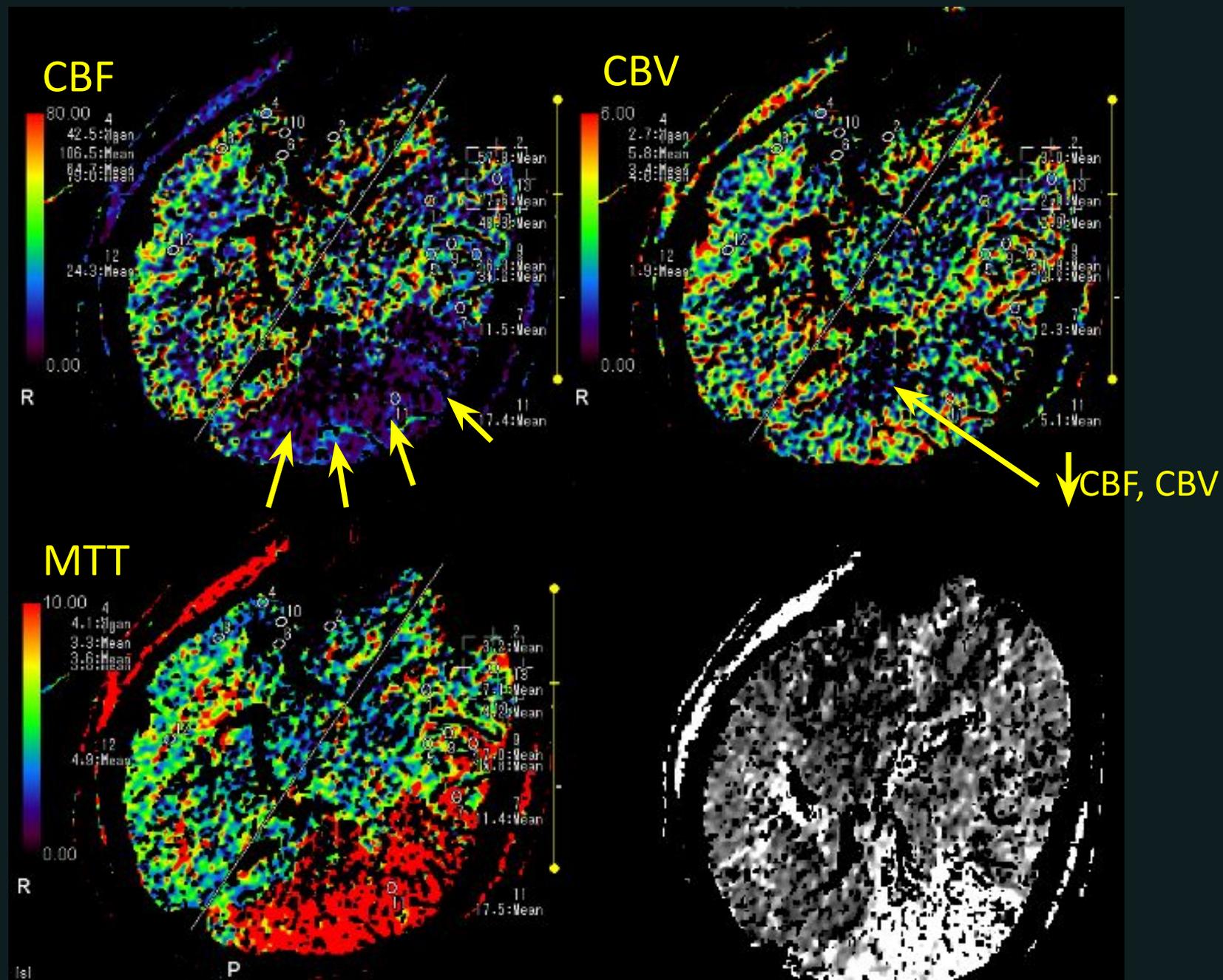


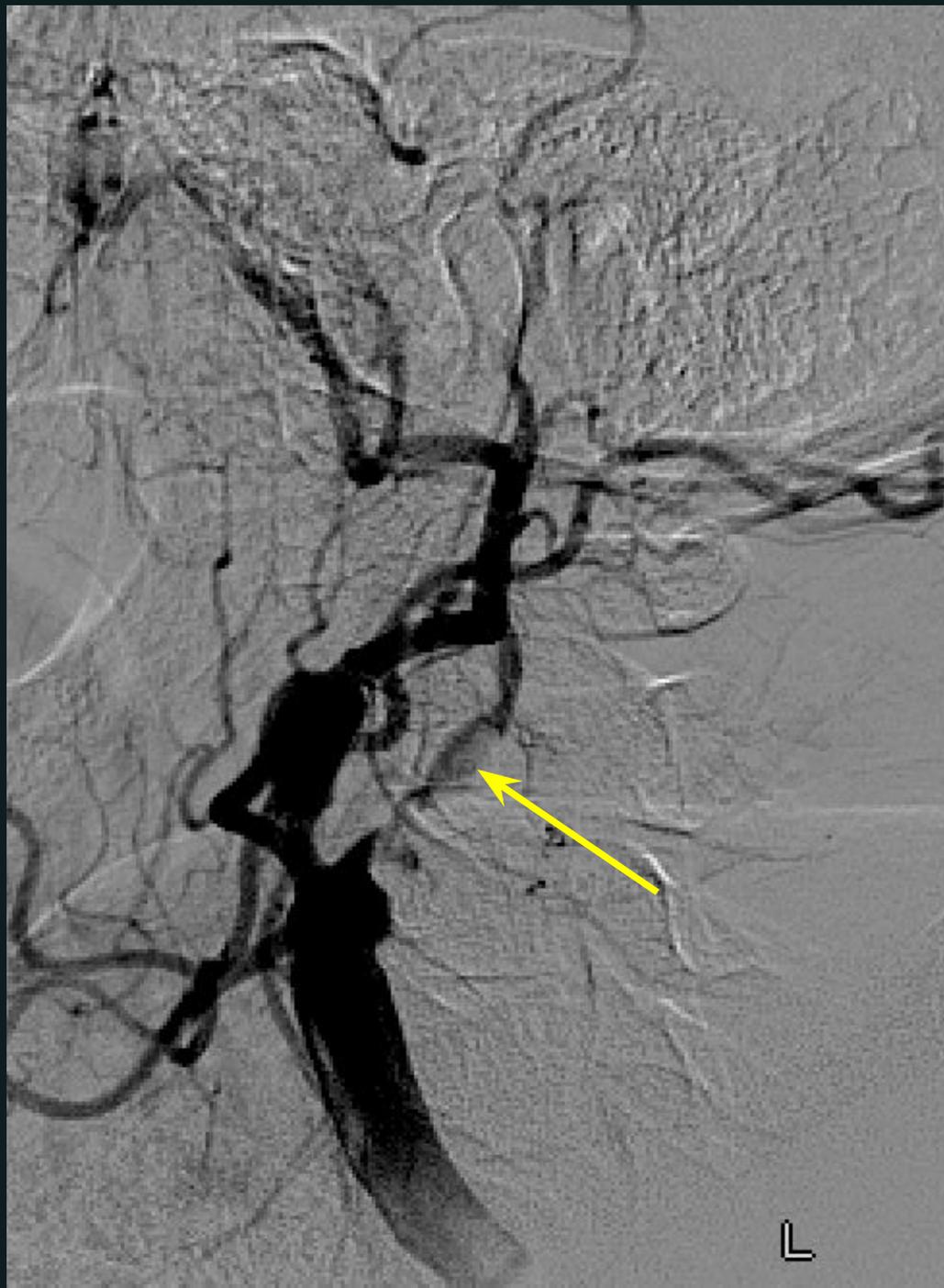
	CBF	CBV	MTT
Олигемия	↓	↑	N/↑
Пенумбра	↓↓	N/↑	↑↑
Ядро инфаркта	↓↓↓	↓/↓↓	↓/↑↑

# Стратегии реперфузионной терапии при инсульте



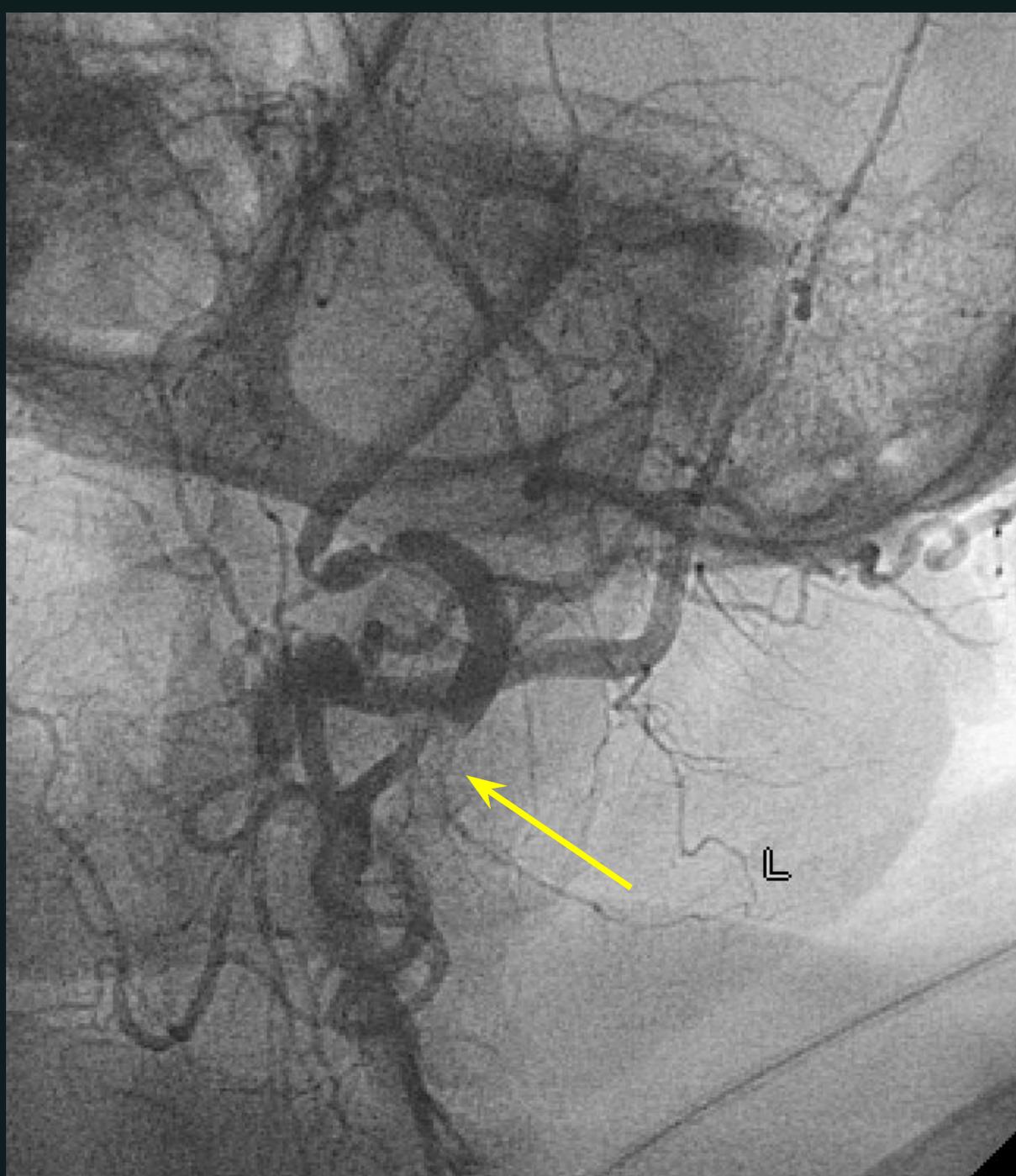
# КТ-перфузия (через 3 часа от начала)





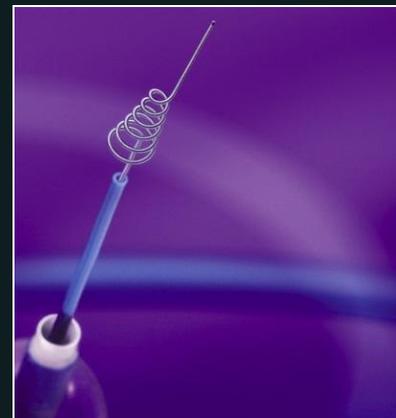
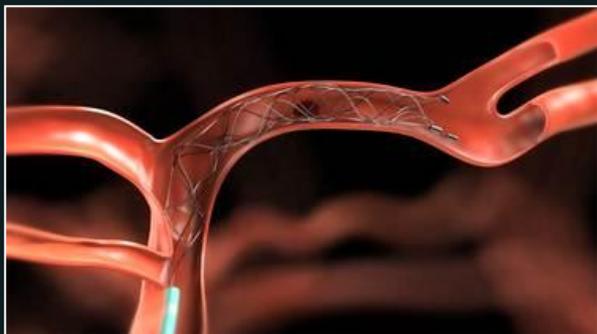
Выявлен тромбоз  
левой внутренней  
сонной артерии,  
начата  
механическая  
тромбоэмболэктомия

Кровоток по  
внутренней сонной  
артерии частично  
восстановлен



# Тромбоэмболэктомия

SWIFT – сравнительное исследование удаляемого стента Solitaire и системы Merci Retriever



Исход	Solitaire (n=67)	Merci (n=37)	p
Успешная реканализация без СГТ (центр.лабор)	60%	13,5%	<0,001
Успешная реканализация (центр.лаб.)	67,7%	19,4%	<0,001
Успешная реканализация (мнение центра)	82,8%	37,8%	<0,001
Симптомная ГТ	2%	11%	<0,001

# Тромбоэмболэктомия

## TREVO II – сравнительное исследование удаляемого стента TREVO и системы Merci Retriever



Исход	TREVO (n=88)	Merci (n=90)	P
Успешная реканализация (центр.лаб.)	86%	60%	<0,001
Симптомная ГТ	7%	9%	<0,001

# Рекомендации АНА / АСА 2015

**2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment**  
**A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association**

## **В/а вмешательства**

- При наличии показаний к системной ТЛТ необходимо ее проведение, даже если рассматривается вопрос о возможном эндоваскулярном лечении (класс I, уровень A).

# Рекомендации АНА / ASA 2015

## В/а вмешательства

Использование стентриверов рекомендуется при наличии следующих условий (класс I, уровень A):

- балл по модифицированной шкале Рэнкина 0 или 1 до развития инсульта;
- вероятная окклюзия ВСА или М1 сегмента СМА;
- возраст  $\geq 18$  лет;
- балл по шкале инсульта NIH  $\geq 6$ ;
- балл по шкале ASPECTS  $\geq 6$ ;
- начало лечения в первые 6 часов от развития инсульта.

# Рекомендации АНА / ASA 2015

- Настоятельно рекомендуется проведение неинвазивного исследования интракраниальных сосудов во время первоначального обследования больного с ишемическим инсультом, если предполагается в/а ТЛТ или тромбоэкстракция, однако это не должно приводить к задержке в/в ТЛТ при показаниях к наличию таковой (*Класс I, уровень A*). Рекомендуется начало системной ТЛТ, при наличии показаний, до выполнения неинвазивного исследования интракраниальных сосудов, которое затем может быть начато как можно быстрее (*Класс I, уровень A*).
- Не установлено преимущество таких методов, как КТ-перфузия и перфузионно-взвешенные и диффузионно-взвешенные режимы МРТ для решения вопроса о проведении эндоваскулярного вмешательства (класс IIВ, уровень С).

# Рекомендации АНА / ASA 2013

## В/а вмешательства

- Если предполагается тромбэкстракция, предпочтительно использовать стентриверы (Solitaire, Trevo) по сравнению с другими устройствами, такими как Merci (*Класс I; уровень A*).

# Тромбоэмболэктомия

## SYNTHESIS

- В/В тромболизис : В/А или тромбэктомия (1:2)
- Запланировано включить 900 пациентов
- Исследование завершено, публикация в начале 2013 г.

## IMS III

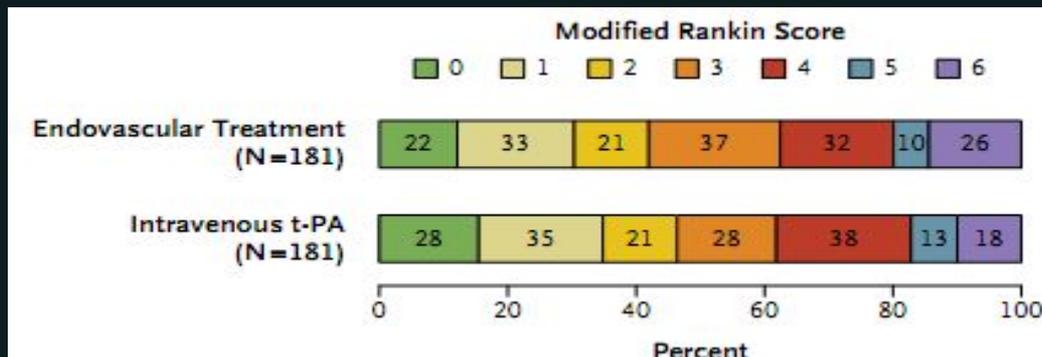
- В/В тромболизис : В/А
- Включено 656 пациентов
- Исследование завершено досрочно

## TRACE

- Медико-экономический анализ тромбэктомии vs В/В ТЛТ
- Начало исследования в 2012 г., планируется включение 450 больных
- Исследование продолжается

# Системная ТЛТ vs в/а вмешательства

- Рандомизированное исследование (4,5 часа)
- Время начала в/в ТЛТ 2,75 час, в/а 3,75 (p<0,001)
- Результаты. mRS 0-1 балл: в/в 34,8%, в/а 30,4%
- Симптомная ГТ 6% в обеих группах
- **Выводы: эндоваскулярные вмешательства не превышают по эффективности в/в ТЛТ в первые 4,5 часа от начала инсульта**

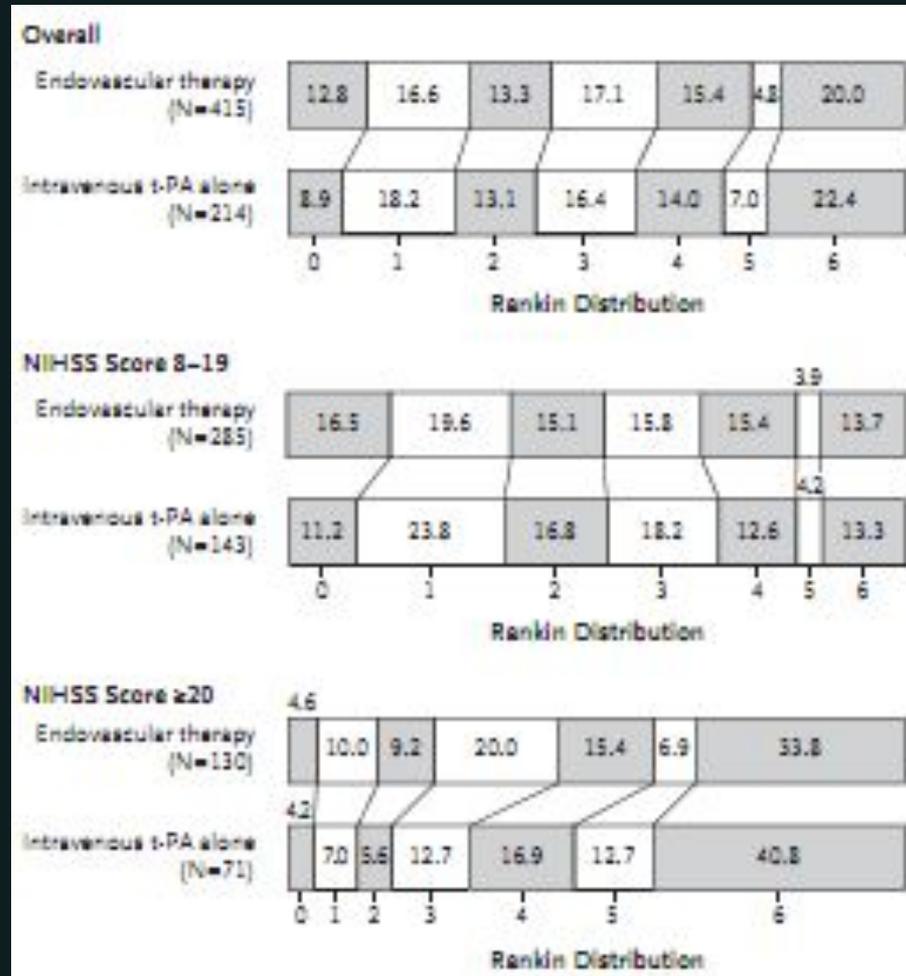


The New England Journal of  
Medicine, 2013, 368:10

# Системная ТЛТ vs комбинированная ТЛТ

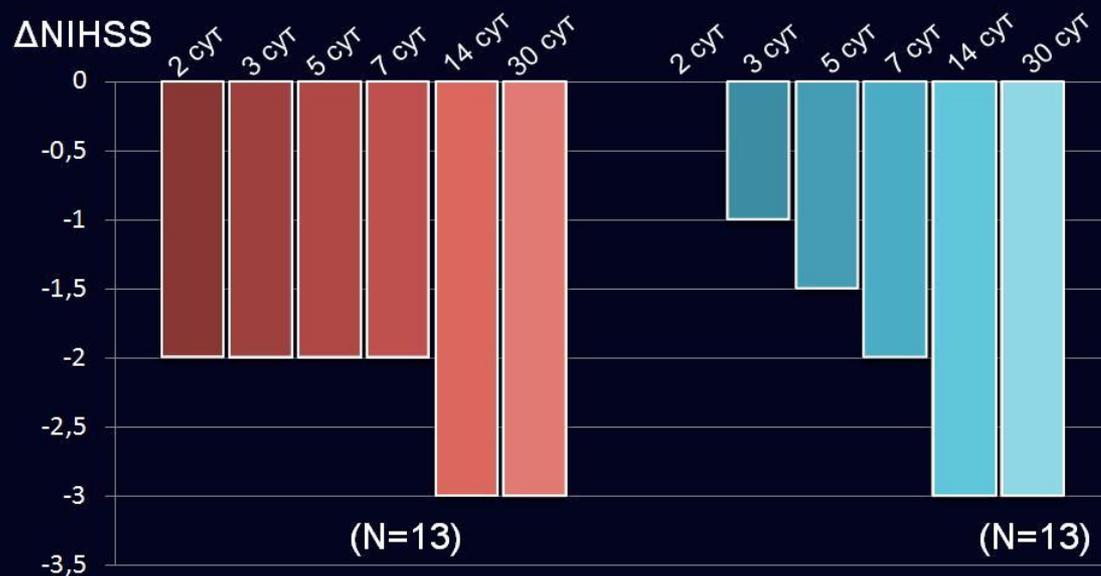
- Рандомизированное исследование IMS III (3 часа)
- В/в ТЛТ: 222 пациента, в/в+в/а вмешательство (в/а ТЛТ и/или тромбэкстракция): 434 пациента (1:2)
- Результаты. mRs 0-2 балл:а в/в 38,7%, комбинированная ТЛТ 40,8%
- Симптомная ГТ: в/в 5,9%, комб.ТЛТ 6,2%

# Системная ТЛТ vs комбинированная ТЛТ



**Выводы: одинаковая эффективность в\в ТЛТ и комбинированная ТЛТ в первые 3 часа от начала инсульта**

# Динамика $\Delta$ NIHSS и исходы у пациентов основной группы в зависимости от времени начала ТЛТ



**До 4,5 часов**

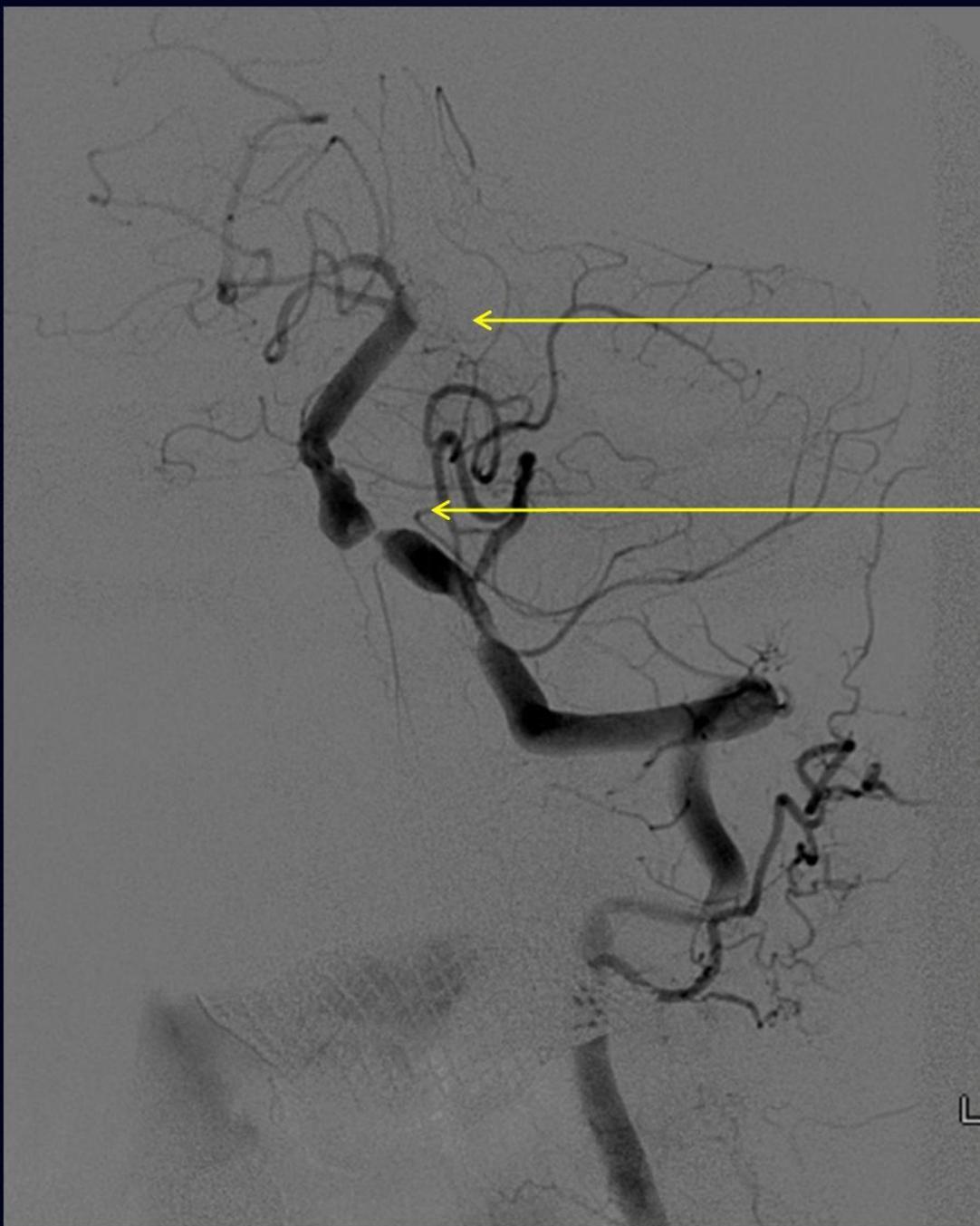
**Свыше 4,5 часов**

	<b>mRS</b>	<b>Индекс Бартел</b>	<b>mRS</b>	<b>Индекс Бартел</b>
Хороший исход	6 (50,0%)	6 (50,0%)	3 (23,1%)	5 (38,5%)
Удовлетворительный исход	5 (41,7%)	5 (41,7%)	6 (46,2%)	4 (30,8%)
Неудовлетворительный исход	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Летальность	1 (8,3%)		4 (30,8%)	

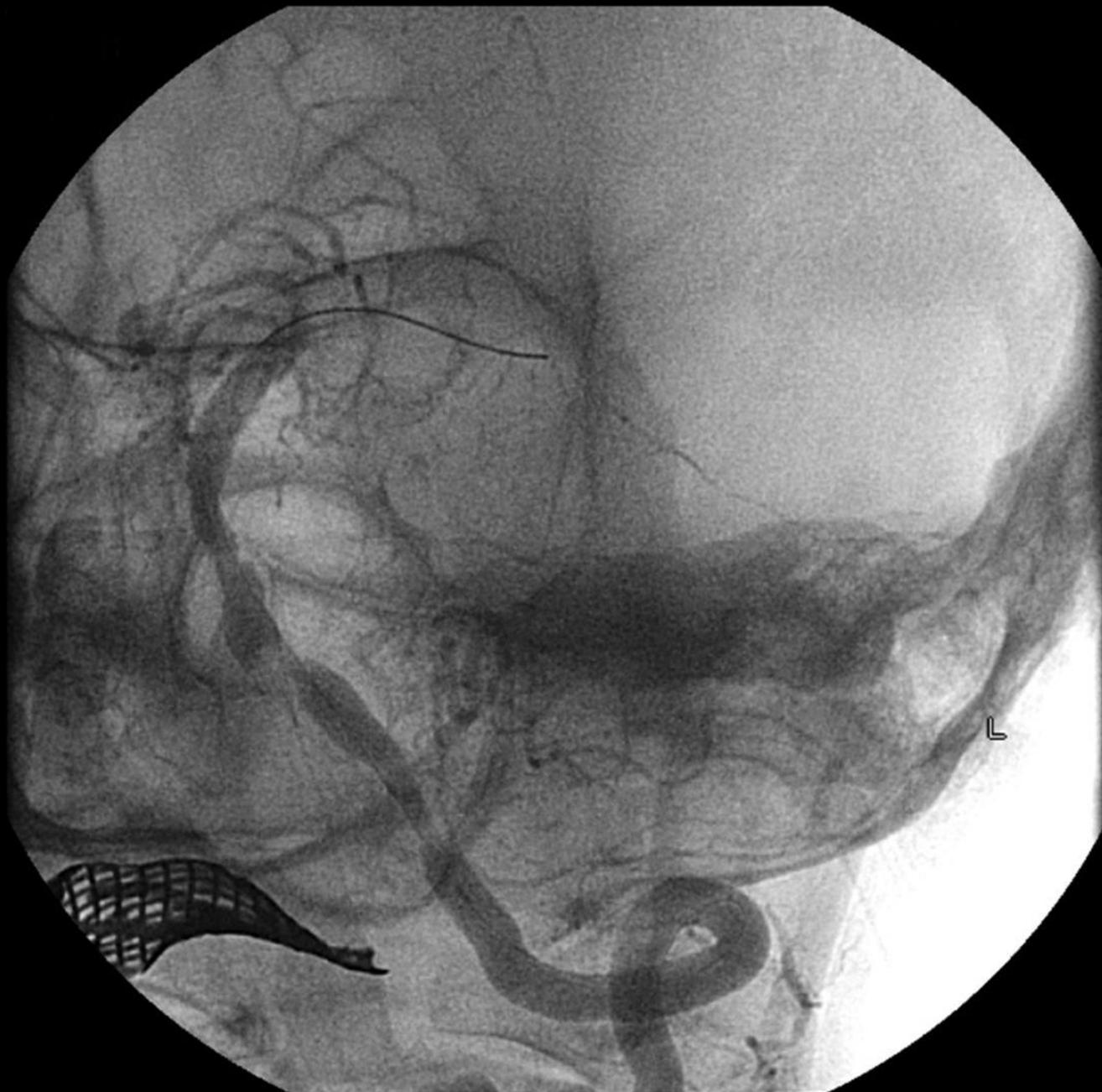
# Субтракционная ангиография (12 часов от начала заболевания)

Тромбоз дистального отдела ОА

Стеноз 90% проксимального  
отдела ОА



# Балонная ангиопластика позвоночной и основной артерий



# Тромбоэмболэктомия, реканализация основной артерии



# Тромбоэмболэктомия, реканализация основной артерии

Окклюзия дистального отдела ОА



Реканализация дистального отдела ОА



# Геморрагические осложнения и летальность

	<b>rt-PA</b>	<b>Рекомбинантная проурокиназа</b>
<b>Малые кровотечения</b>	2 (16,6%)	2 (14,3%)
<b>Большие кровотечения</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Геморрагическая трансформация</b>	1 (8,3%) (асимптомная)	0 (0%)
<b>Летальность</b>	3 (25%)	2 (14,3%)

	<b>Основная группа</b>	<b>Контрольная группа</b>
<b>Геморрагическая трансформация</b>	1 (3,4%) ГИ-II	2 (6,8%) ГИ-I, ГИ-II

# Геморрагическая трансформация

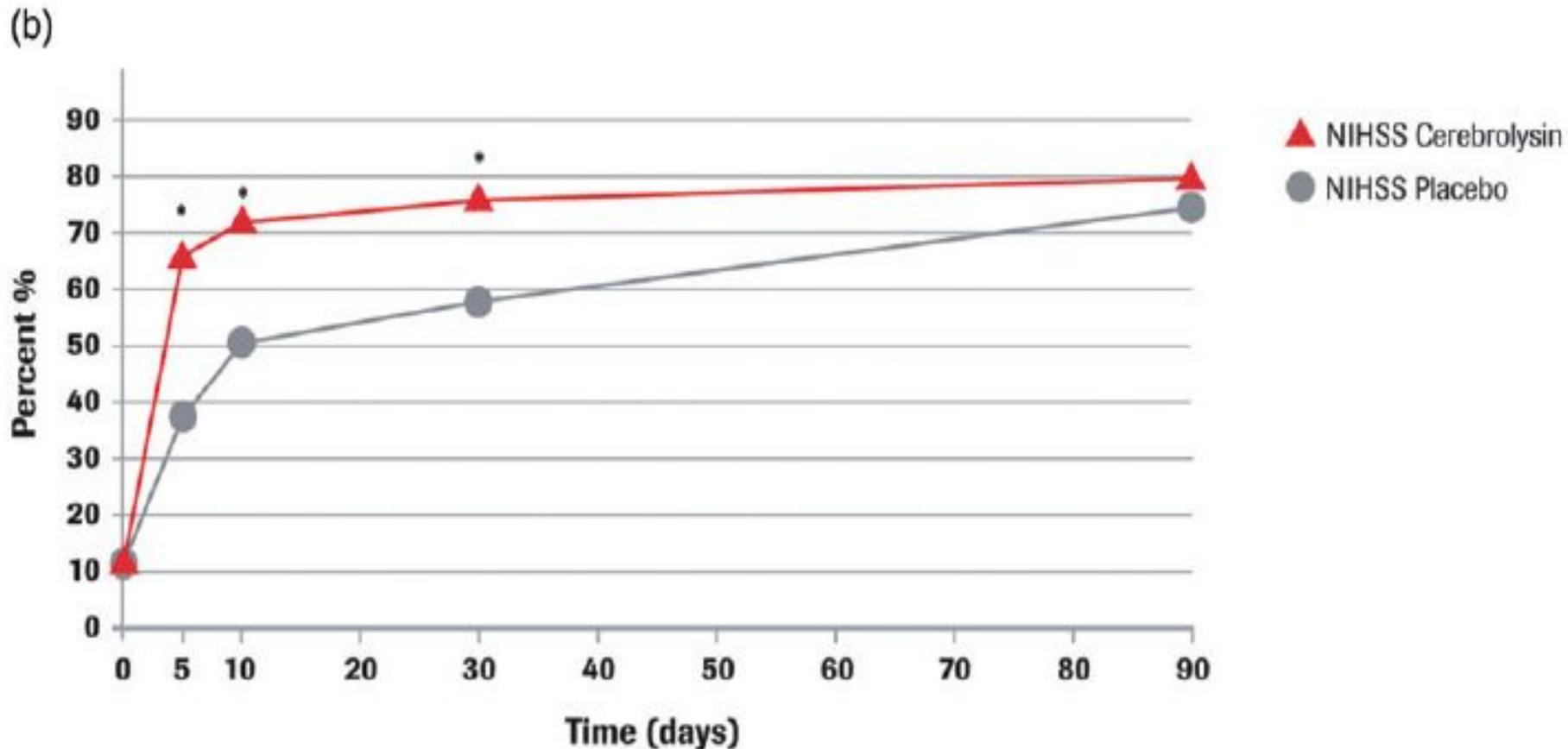


- Из 123 пациентов с ИИ в ВБС –
- 1 пациент с ГИ II типа в области моста
  - 1 пациент с ГИ I типа в затылочной области
  - 1 пациент с ПГ I типа в области полушария мозжечка

# Реперфузия + цитопротекция

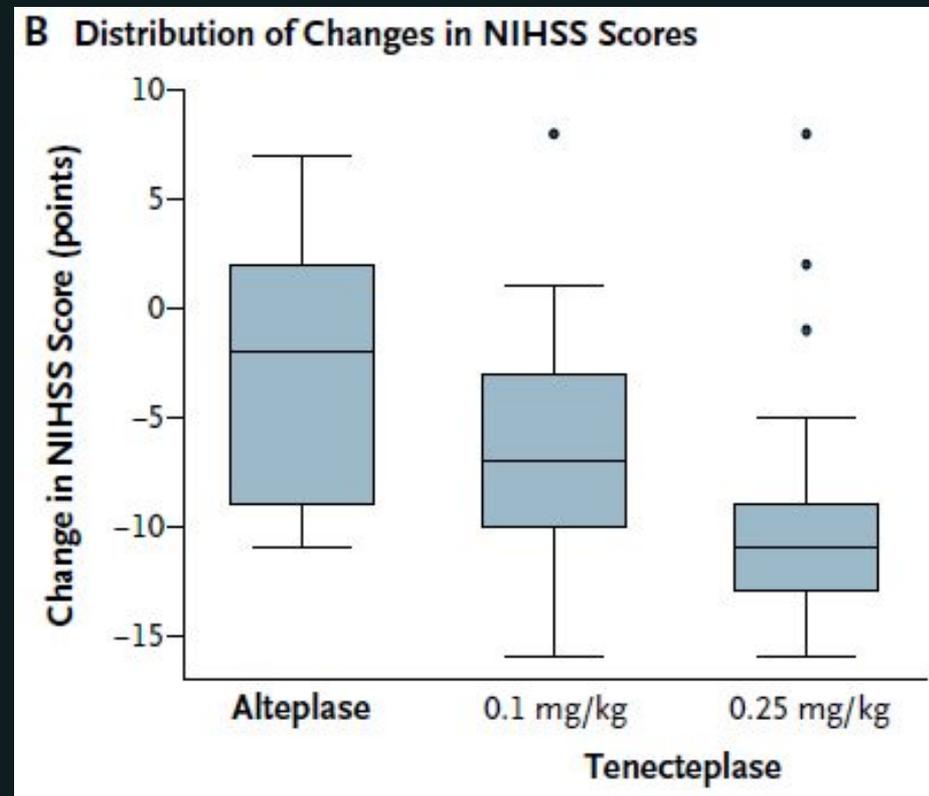
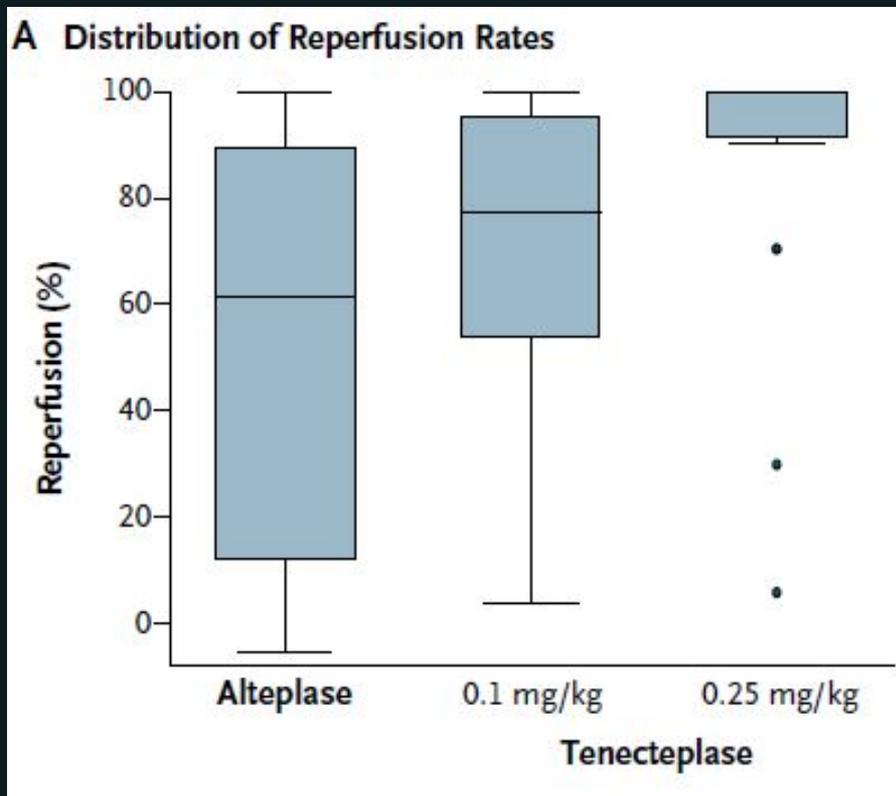
- Рандомизированное многоцентровое международное плацебо-контролируемое исследование SAINT
- Группа 1 (60 больных): тромболизис + церебролизин 30 мл в/в в течение 10 дней
- Группа 2 (59 больных): тромболизис + плацебо в/в в течение 10 дней

# Реперфузия и цитопротекция (церебролизин/плацебо + rt-РА)



# Тенектеплаза

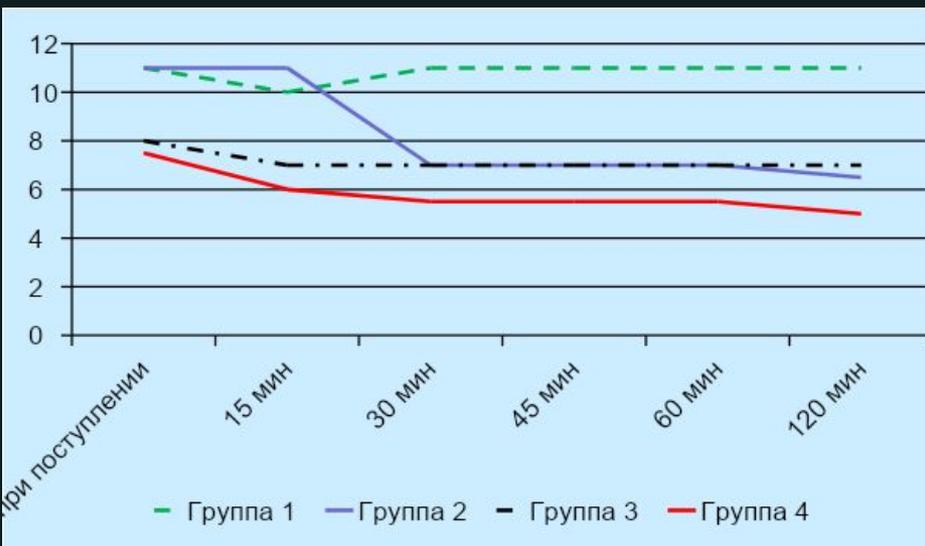
- Фибринолитик 3-го поколения
- Исследование IIb фазы: тенектеплаза 0,1 и 0,25 мг/кг массы тела vs rt-PA



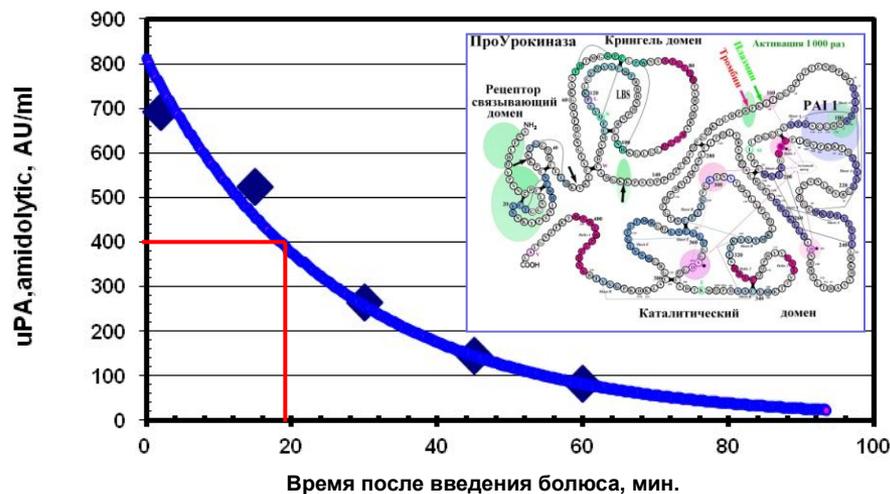
# Новые фибринолитики в лечении ишемического инсульта

## Модифицированная рекомбинантная проурокиназа

NIHSS, баллы



Фармакокинетика модифицированной рекомбинантной проурокиназы  
Амидолизическая активность



Е.И.Чазов, А.А.Белогуров, Р.Ш. Бибилошвили, Е.П.Делвер,

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России

В.И.Скворцова, Н.А.Шамалов, Г.Р.Рамазанов, К.В.Анисимов, А.Л.Лукьянов

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им.Н.И.Пирогова,

# Осложнения тромболизиса

## Кровотечения

```
graph TD; A[Осложнения тромболизиса] --> B[Кровотечения]; B --> C[Малые]; B --> D[Большие]; C --> C1[Места пункций]; C --> C2[Губы, десны]; D --> D1[Внутричерепные кровоизлияния]; D --> D2[ЖКК]; D --> D3[В забрюшинное пространство]; D --> D4[Мочеполовые кровотечения и др.]; E[Анафилактоидные реакции];
```

### Малые

- Места пункций
- Губы, десны

### Большие

- Внутричерепные кровоизлияния
- ЖКК
- В забрюшинное пространство
- Мочеполовые кровотечения и др.

**Анафилактоидные реакции**

# Патогенез геморрагической трансформации



# Классификация геморрагической трансформации

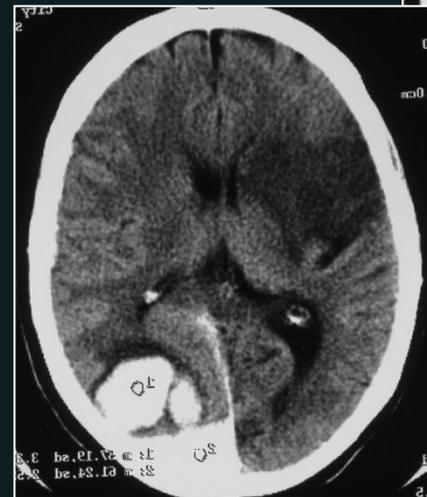
## 1. Геморрагический инфаркт (ГИ)

- ГИ 1 типа (небольшие петехии)
- ГИ 2 типа (сливающиеся петехии)



## 2. Паренхиматозное кровоизлияние (ПК)

- ПК 1 типа (<30% объема инфаркта)
- ПК 2 типа (>30% объема)



Trouillas et al. Stroke. 2006;37:556-561

3. ГТ из удавления от эмбоз

# Симптомная ГТ (сГТ)

- **Критерии ECASS III** - любая ГТ, приводящая к усугублению неврологической симптоматики **на 4 балла** и более по шкале NIH в период 7 суток или смерти пациента, при этом четко прослеживается причинно-следственная связь ухудшения с ГТ.
- **Диагностика ГТ:**
  - ✓ КТ
  - ✓ МРТ в режиме T2gre.

# Последовательность действий при подозрении на ВМК

- прекращение введения фибринолитика;
- коррекция жизненно-важных функций;
- немедленное повторное выполнение КТ (высокопольной МРТ);
- срочное выполнение клинического анализа крови с определением гемоглобина, гематокрита; коагулограммы;
- уточнение причин, приведших к возникновению кровоизлияния (адекватность дозы, уровень артериального давления, гликемии и др.);
- при необходимости – консультация нейрохирурга

- Для прекращения наружного кровотечения могут использоваться давящие повязки.
- При развитии потенциально опасного внутреннего кровотечения, со снижением уровня Ht и Hb, проведение ТЛТ должно быть прекращено. (Необходимости в замещении факторов свертывания не возникает вследствие короткого периода полувыведения алтеплазы )
- Когда консервативные меры недостаточны (что наблюдается крайне редко), показано применение препаратов крови (свежезамороженной плазмы – 2 дозы в сут. по 250,0).

# Анафилактоидные реакции

Анафилактоидные/аллергические реакции развиваются у 0,02–1,3% пациентов с ИИ, которым проводился тромболизис



Наиболее часто наблюдается развитие ангионевротического отёка Квинке: через 30–90 минут после начала инфузии алтеплазы возникает отёк языка, губ, гортани, лица.

Реже наблюдаются сыпь, бронхоспазм, шок.

Развитие анафилактоидных реакций на фоне ТЛТ в большинстве случаев связано с **одновременным применением ингибиторов АПФ** или предшествующим приемом препаратов этой группы.

# Анафилактоидные реакции

- При возникновении анафилактоидных реакций необходимо прекратить введение фибринолитика
- Лечение: H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты, в тяжелых случаях — глюкокортикостероиды, интубация
- Применение адреналина не рекомендуется (из-за увеличения риска ВМК на фоне подъема АД)

# Барьеры при внедрении ТЛТ

Отсутствие  
оборудования  
(КТ,  
лаборатории)



Закуплено, установлено и  
запущено оборудование

Отсутствие БИТР



Созданы или  
реорганизованы БИТР

Не обучен  
персонал



Циклы ТУ (НИИ инсульта,  
ФМБА)

Отсутствие  
алтеплазы



Препарат в наличии  
практически везде

# Барьеры при внедрении ТЛТ

Материально-  
техническая база



Организационно-  
методическое  
обеспечение

Низкий показатель частоты  
выполнения процедур ТЛТ

Причины???

# **Субъективные препятствия при внедрении ТЛТ со стороны врачей**

**Нежелание**

**Боязнь  
осложнений**

# Результаты анонимного опроса врачей-курсантов ФУВ

**Позитивное отношение к ТЛТ – 100%**

Однако:

- Боязнь осложнений – 20%
- Нежелание дополнительной работы – 15%
- Негативное отношение сестринского персонала – 8%
- Негативное отношение со стороны руководства – 9%

# Наиболее частые ошибки при проведении ТЛТ: критерии качества

## Временные индикаторы:

задержки на догоспитальном этапе и в стационаре (госпитализация через ПО)

## Процессуальные индикаторы:

- ошибки в определении показаний/противопоказаний (неправ. NIHSS);
- ошибки, связанные с мониторингом и сопутствующей терапией (антитромбот. терапия в первые сутки)



## Индикаторы по исходу заболевания:

- летальность
- функциональное восстановление

## **Больной С, 56 лет, и/б 19798**

**Поступил в НРО 29.09.2005 г. в 21.50 минуя приемное отделение, через отделение КТ.**

**Жалобы: не предъявлял из-за речевых нарушений.**

**Анамнез: со слов сопровождающих лиц во время хоккейного матча с коллегами в 20.00 внезапно упал (головой не ударялся), перестал вступать в контакт с окружающими.**

**Больной не имел никаких вредных привычек (не злоупотреблял алкоголем, не курил). Хроническими заболеваниями не страдал, постоянно никаких лекарственных препаратов не принимал. Оперативные вмешательства – холецистэктомия в 2003 году, без осложнений.**

## **Больной С, 56 лет, и/б 19798**

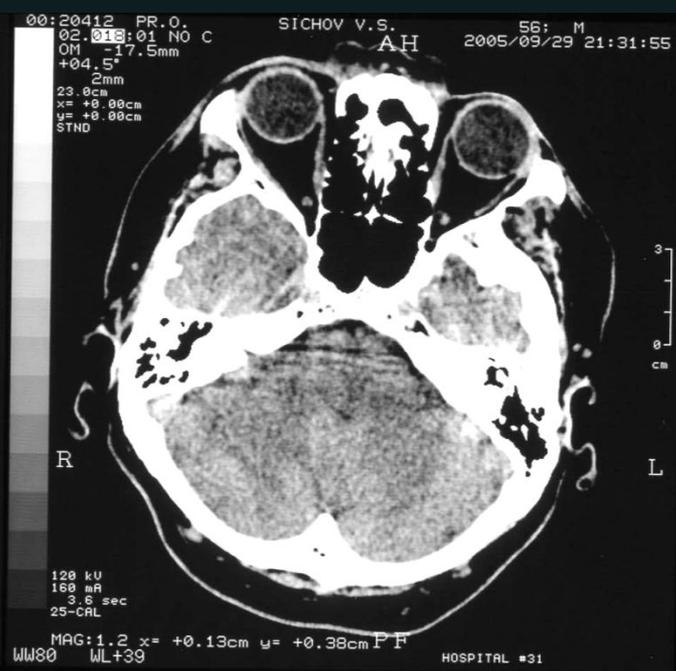
**Объективно:** состояние тяжелое. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 75 в 1 мин., АД 155/85 мм рт. ст.

**Неврологический статус:** в сознании. Менингеальных симптомов нет. Грубая сенсомоторная афазия. Синдром Горнера слева. Слаженность правой носогубной складки. Глоточные рефлексы низкие, симметричные. Правосторонний гемипарез с выраженным спастическим тонусом. Сухожильные рефлексы высокие, D>S. Клонусы стопы, надколенника справа. Патологические стопные знаки справа.

***NIHSS - 23 балла***

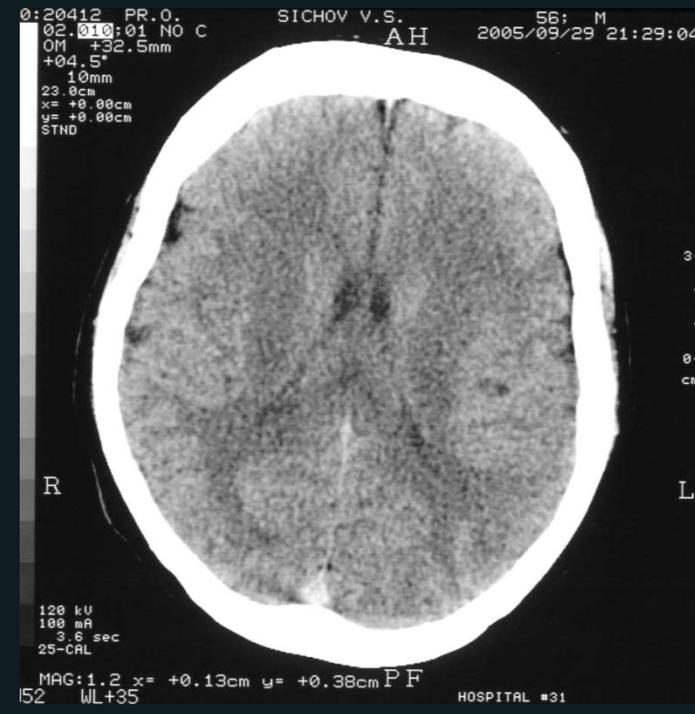
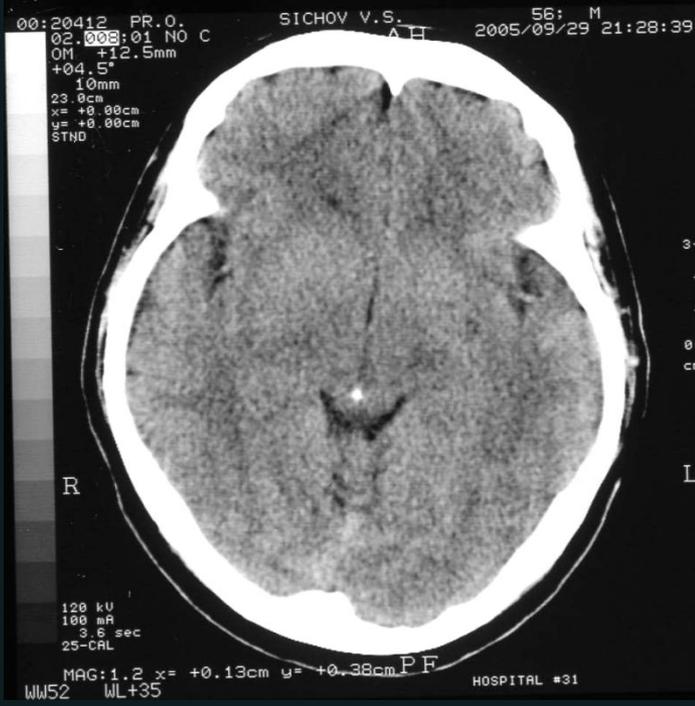
**Больной  
С., 56 лет**

**КТ через  
1 ч 45 мин**

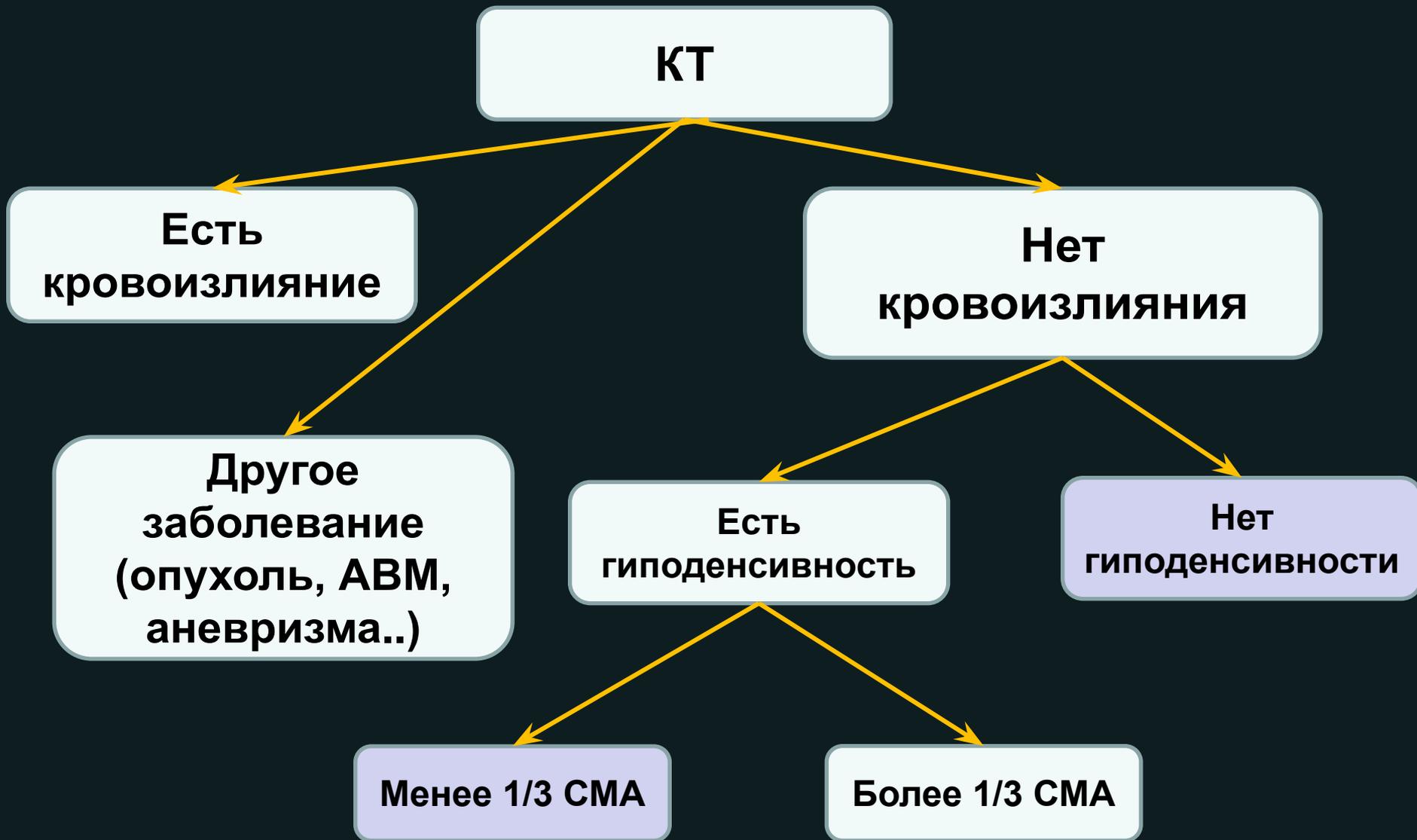


**Больной  
С., 56 лет**

**КТ через  
1 ч 45 мин**

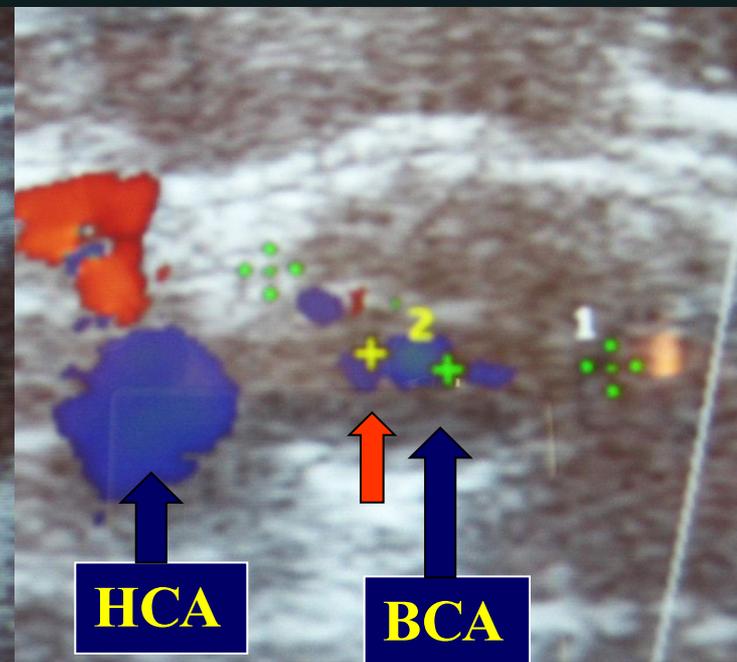
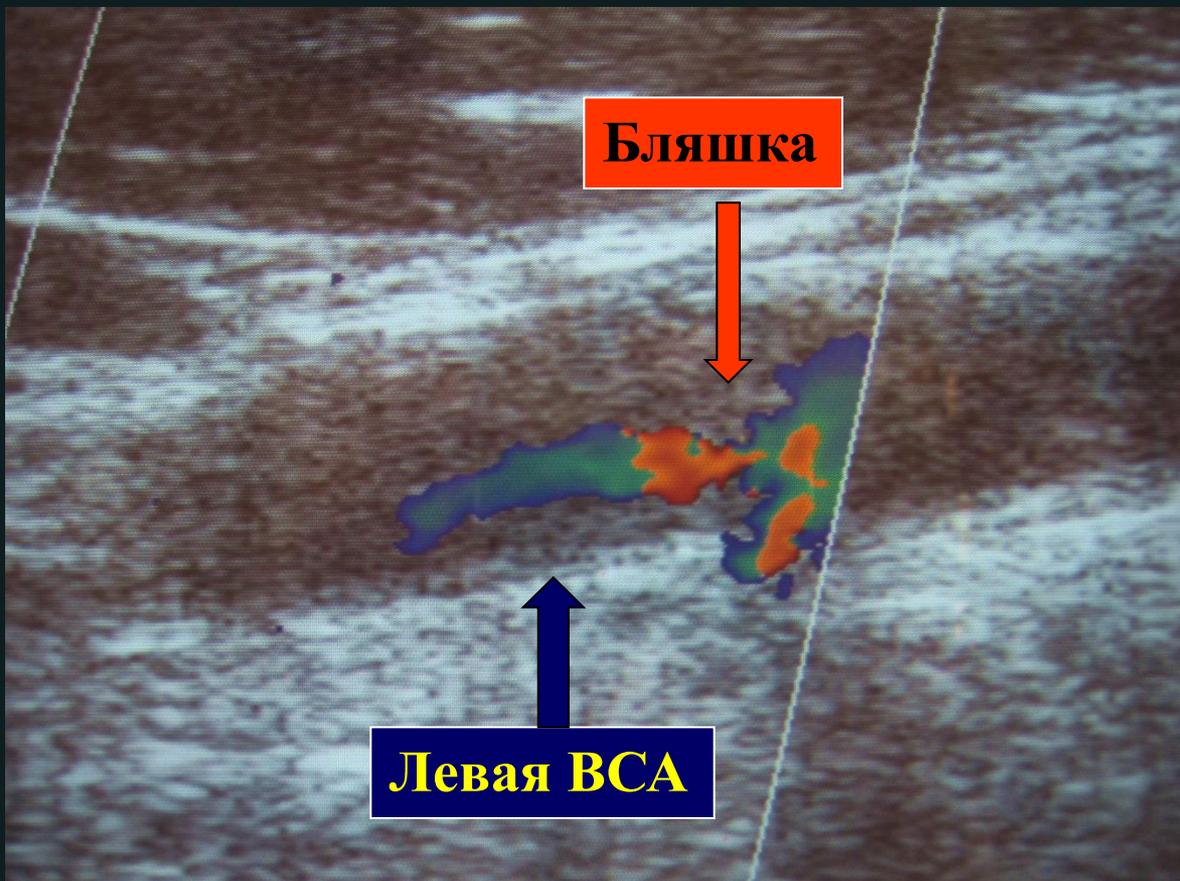


# Алгоритм оценки данных нейровизуализации при подозрении на ОНМК



**Больной С., 56 лет**

**Дуплексное сканирование МАГ**

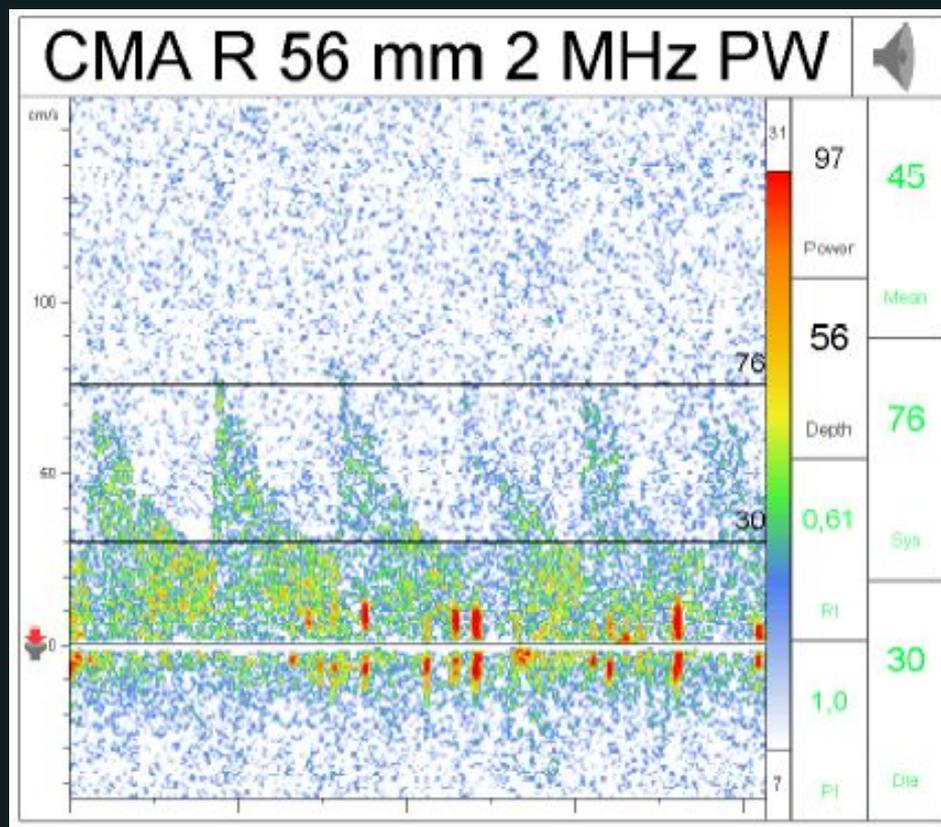
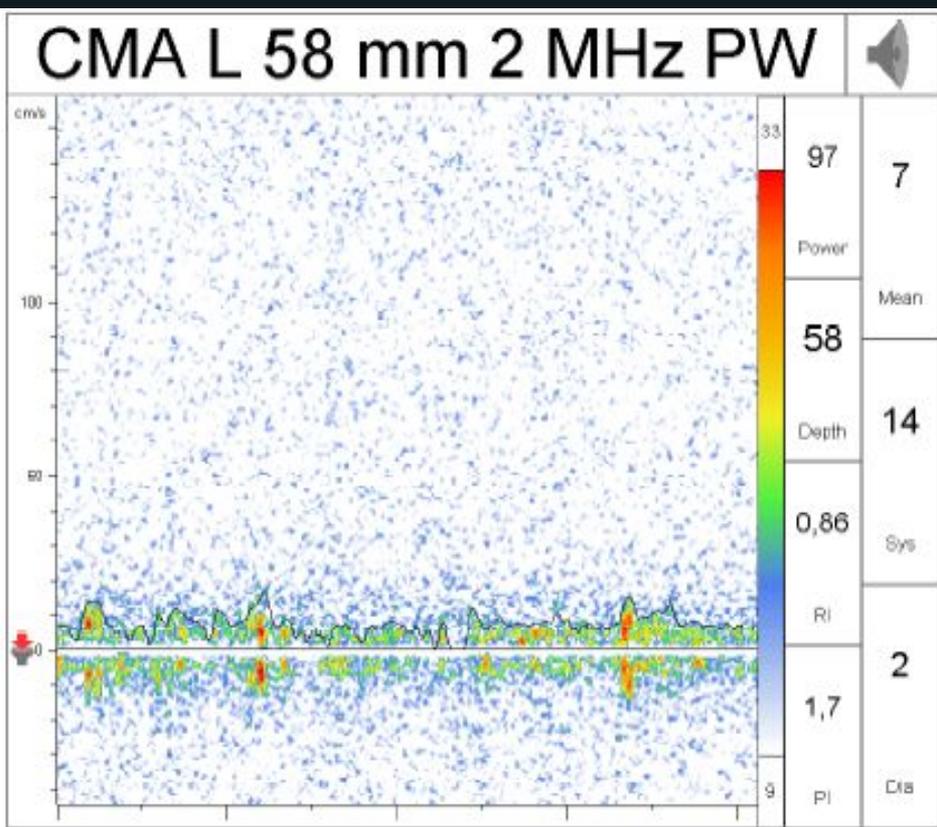


**Больной С., 56 лет**

## **Транскраниальная доплерография**

**Левая средняя мозговая артерия  
M1-сегмент**

**Правая средняя мозговая артерия  
M1-сегмент**



## **Больной С, 56 лет, и/б 19798**

### **Коагулограмма:**

**АЧТВ 16,9,**

**МНО 1,3,**

**фибриноген 384,5**

### **Клин. ан. крови:**

**тромбоциты 326 000,**

**лейк. 12,5,**

**гемогл. 135,**

**эр. 4,64,**

**мочевина 6,5,**

**креатинин 113,3**

**Глюкоза крови 4,6 ммоль/л**

## Вопрос

Каков наиболее вероятный патогенетический вариант инсульта по критериям TOAST?

1. Атеротромботический
2. Кардиоэмболический
3. Лакунарный
4. Другой этиологии
5. Неуточненной этиологии

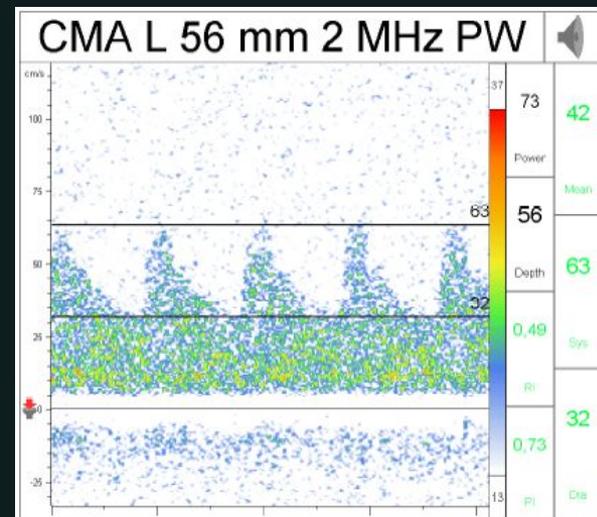
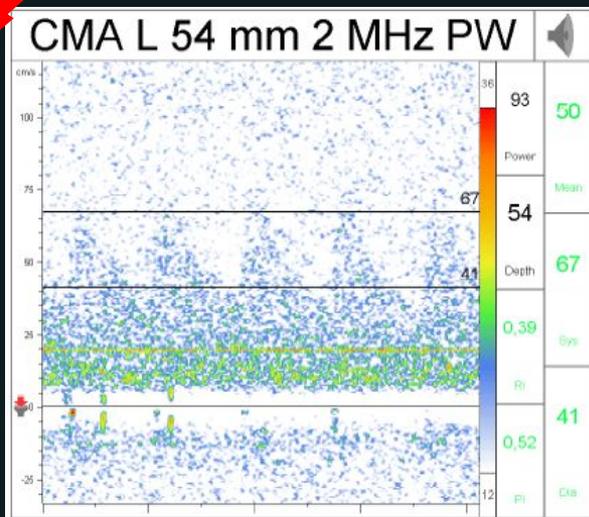
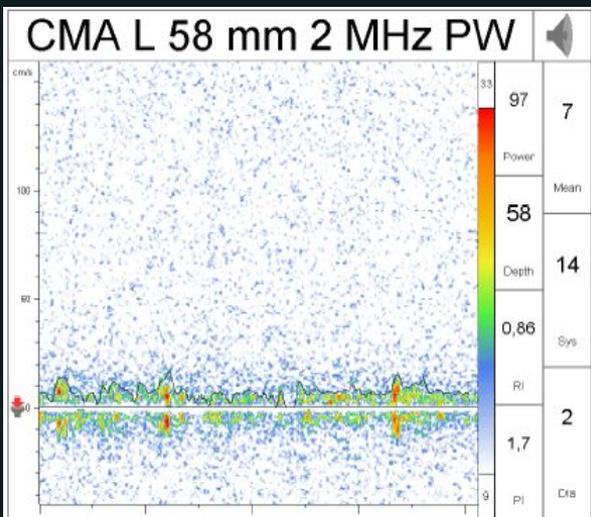
# Вопрос

## Ваша тактика?

1. Выполнить ТЛТ
2. Назначить аспирин, не выполнять ТЛТ
3. Назначить гепарин, не выполнять ТЛТ
4. Назначить аспирин+ цитопротектор, не выполнять ТЛТ
5. Назначить гепарин + цитопротектор, не выполнять ТЛТ

# Динамика изменения кровотока по левой СМА на фоне тромболизиса с помощью актилизе: 0,9 мг/кг

rt-PA в 22.53



При поступлении

Через 4 часа

Через 12 часов

NIHSS – 23 балла

NIHSS – 8 баллов

NIHSS – 6 баллов

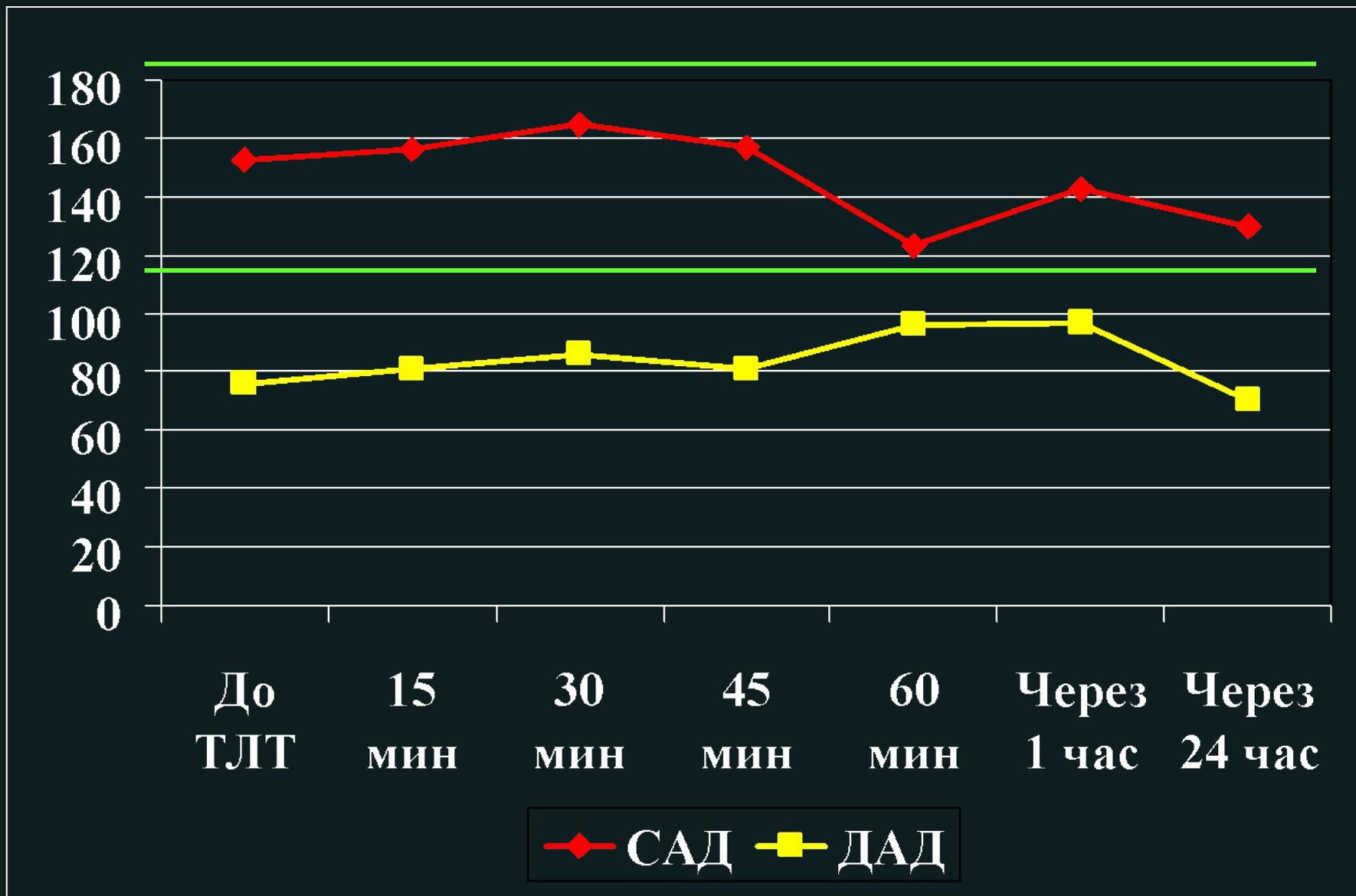
- Сонливость
- Полный синдром Горнера слева
- Правосторонняя гемиплегия
- Тотальная афазия

- Редуцированный с-м Горнера слева
- Правосторонний гемипарез: рука – 3 балла, нога – 4 балла
- Сенсомоторная афазия (выполняет простые инструкции)

- Редуцированный синдром Горнера слева
- Пронационный феномен в руке; 4,5 баллов в правой ноге
- Полное понимание речи, элементы моторной афазии

# Больной С, 56 лет, и/б 19798

## Динамика артериального давления



# Больной С., 56 лет

20431 N/R  
02.008:01 NO C  
OM +27.5mm  
+19.0°  
10mm  
23.0cm  
x= +0.00cm  
y= +0.00cm  
STND

SICHOV V.S  
AH 56; M  
2005/09/30 18:56:16



23.0cm  
x= +0.00cm  
y= +0.00cm  
STND



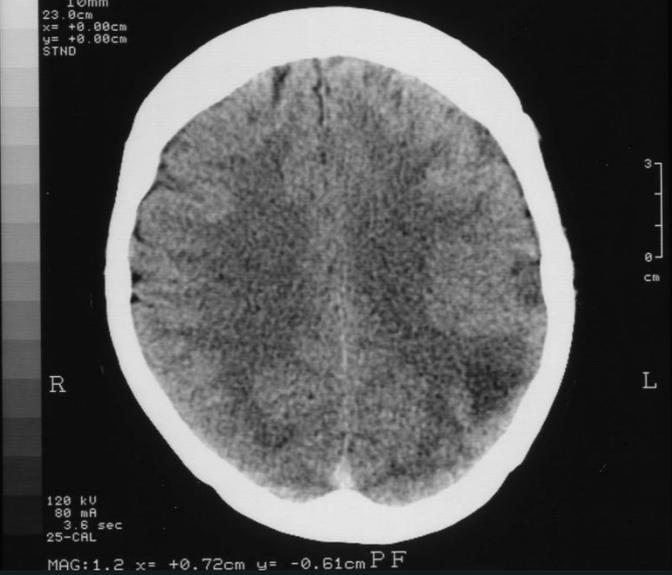
20431 N/R  
02.010:01 NO C  
OM +47.5mm  
+19.0°  
10mm  
23.0cm  
x= +0.00cm  
y= +0.00cm  
STND

SICHOV V.S  
AH 56; M  
2005/09/30 18:56:41



00:20431 N/R  
02.011:01 NO C  
OM +57.5mm  
+19.0°  
10mm  
23.0cm  
x= +0.00cm  
y= +0.00cm  
STND

SICHOV V.S  
AH 56; M  
2005/09/30 18:57:03



Через 24 часа

# Больной С., 56 лет

MAG:1.1 x= -0.31cm y= +0.02cm PF  
34 WL+28 HOSPITAL #31  
00:20496 N/R SYCHEV V.S. 56: M  
02:008:01 NO C AH 2005/10/04 18:30:39  
OM +17.0mm  
+12.0°  
10mm  
23.0cm  
x= +0.00cm  
y= +0.00cm  
STND



120 kV  
100 mA  
3.8 sec  
25-CAL

MAG:1.1 x= -0.31cm y= +0.02cm PF  
58 WL+30 HOSPITAL #31



120 kV  
100 mA  
3.8 sec  
25-CAL

MAG:1.1 x= -0.31cm y= +0.02cm PF  
WL+33 HOSPITAL #31  
00:20496 N/R SYCHEV V.S. 56: M

MAG:1.1 x= -0.31cm y= +0.02cm PF  
WL+28 HOSPITAL #31  
00:20496 N/R SYCHEV V.S. 56: M  
02:008:01 NO C AH 2005/10/04 18:30:45  
OM +17.0mm  
+12.0°  
10mm  
23.0cm  
x= +0.00cm  
y= +0.00cm  
STND



120 kV  
100 mA  
3.8 sec  
25-CAL

MAG:1.1 x= -0.31cm y= +0.02cm PF  
WL+30 HOSPITAL #31



120 kV  
100 mA  
3.8 sec  
25-CAL

MAG:1.1 x= -0.31cm y= +0.02cm PF  
WL+33 HOSPITAL #31  
00:20496 N/R SYCHEV V.S. 56: M

Через 7 дней

# Вопрос

Ваша тактика (возможны несколько вариантов)?

1. Аспирин
2. Дабигатран
3. Клопидогрел
4. Операция КЭ
5. Стентирование ВСА
6. Пирацетам, семакс

**Больной С, 56 лет, и/б 19798**

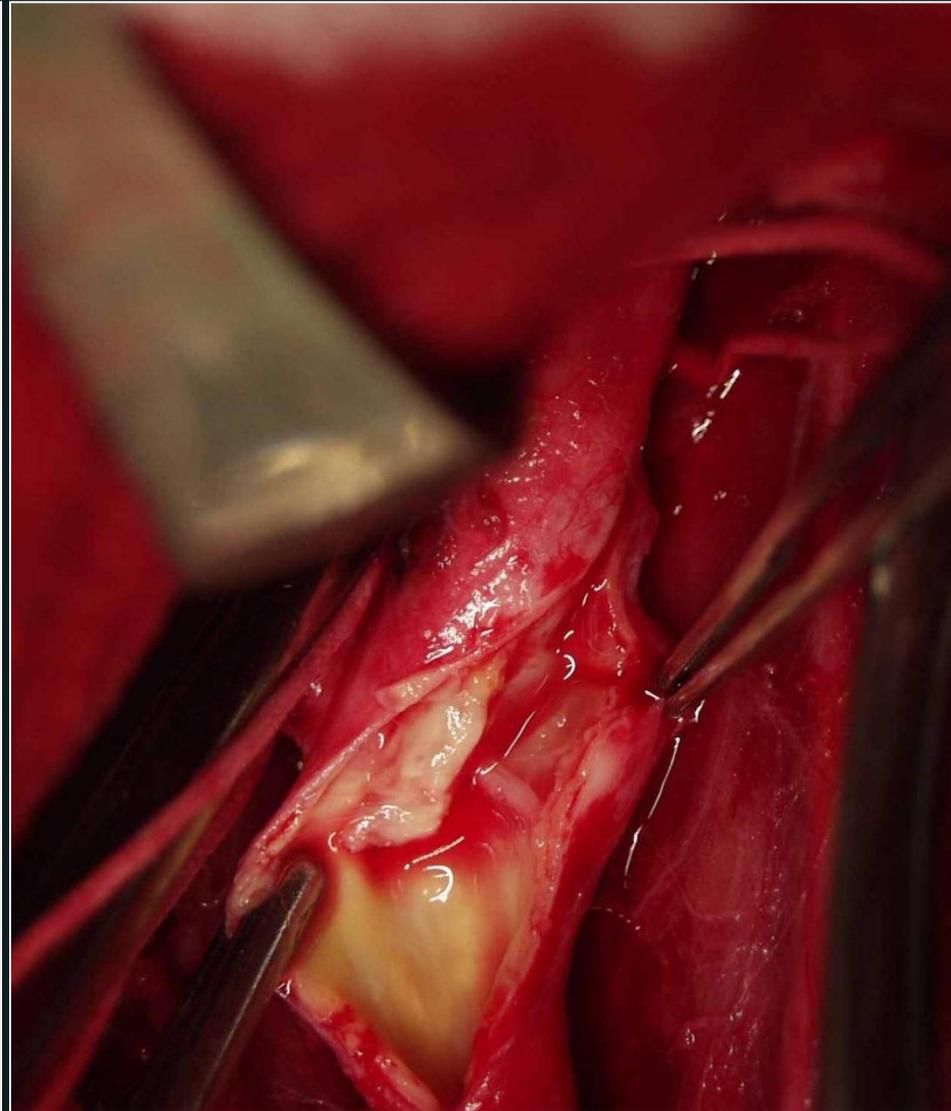
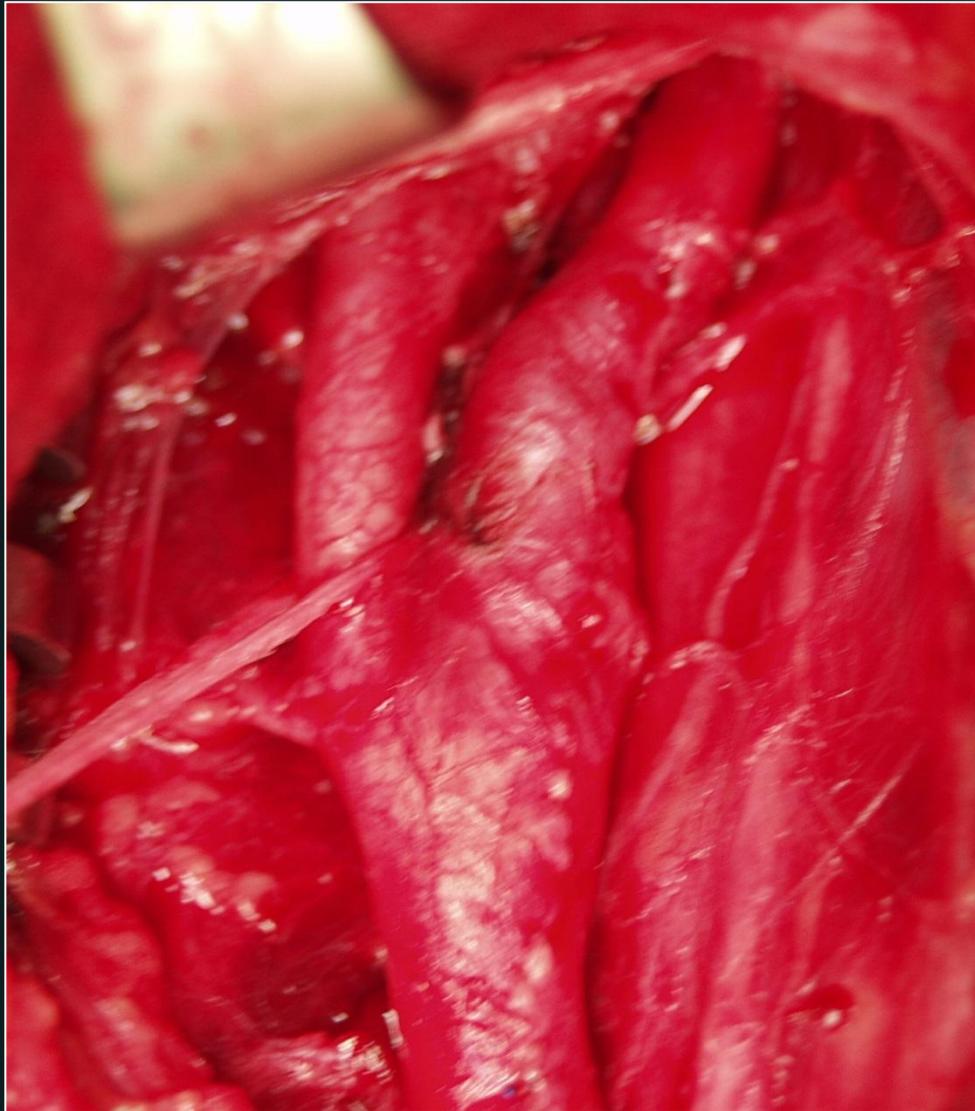
## **Исход**

**Выписан с улучшением (NIHSS 4), ходил, обслуживал себя в быту**

**Операция каротидной эндартерэктомии (через 1 месяц от начала инсульта), удалена бляшка с признаками распада из бифуркации левой сонной артерии.**

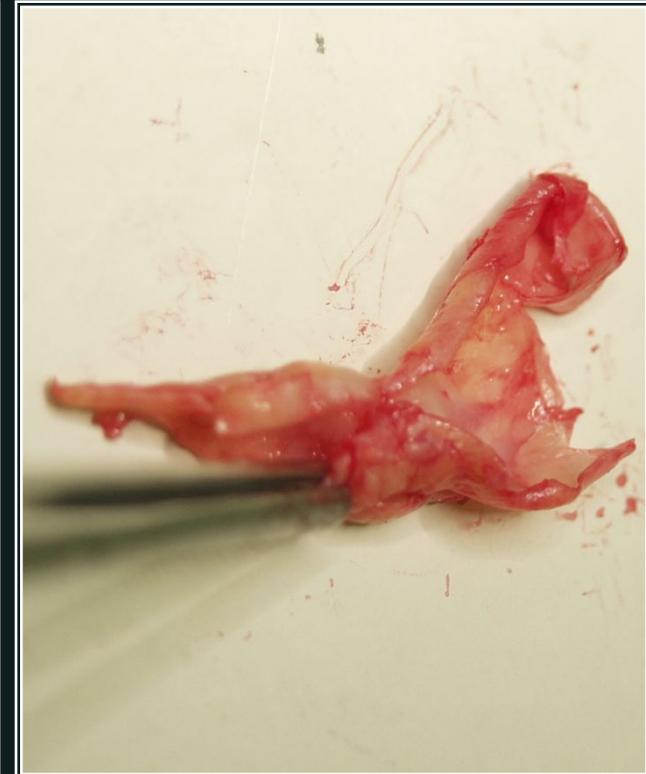
**Больной С, 56 лет, и/б 19798**

**Каротидная эндартерэктомия**



**Больной С, 56 лет, и/б 19798**

**Удаленная атеросклеротическая бляшка**



## **Больной О, 36 лет, и/б 24726**

**Поступил в НРО 07.12.2005 в 13.00 минуя приемное отделение.**

**Жалобы:** на слабость в правых конечностях, затруднение речи, общую слабость.

**Анамнез:** заболел остро в 11.40, когда появились вышеописанные жалобы, находился на работе, не падал, сознание не терял. По СМП АД=170/100.

**В анамнезе:** артериальная гипертензия в течение нескольких последних лет, регулярно гипотензивные препараты не принимал. 2 месяца назад «кодировался» по поводу алкоголизма. Несколько лет назад операция по поводу травмы правого коленного сустава.

**Аллергоанамнез не отягощен.**

## **Больной О, 36 лет, и/б 24726**

**Объективно:** состояние средней тяжести. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 78 в 1 мин., АД 170/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Функции тазовых органов контролирует. Температура тела 36,6

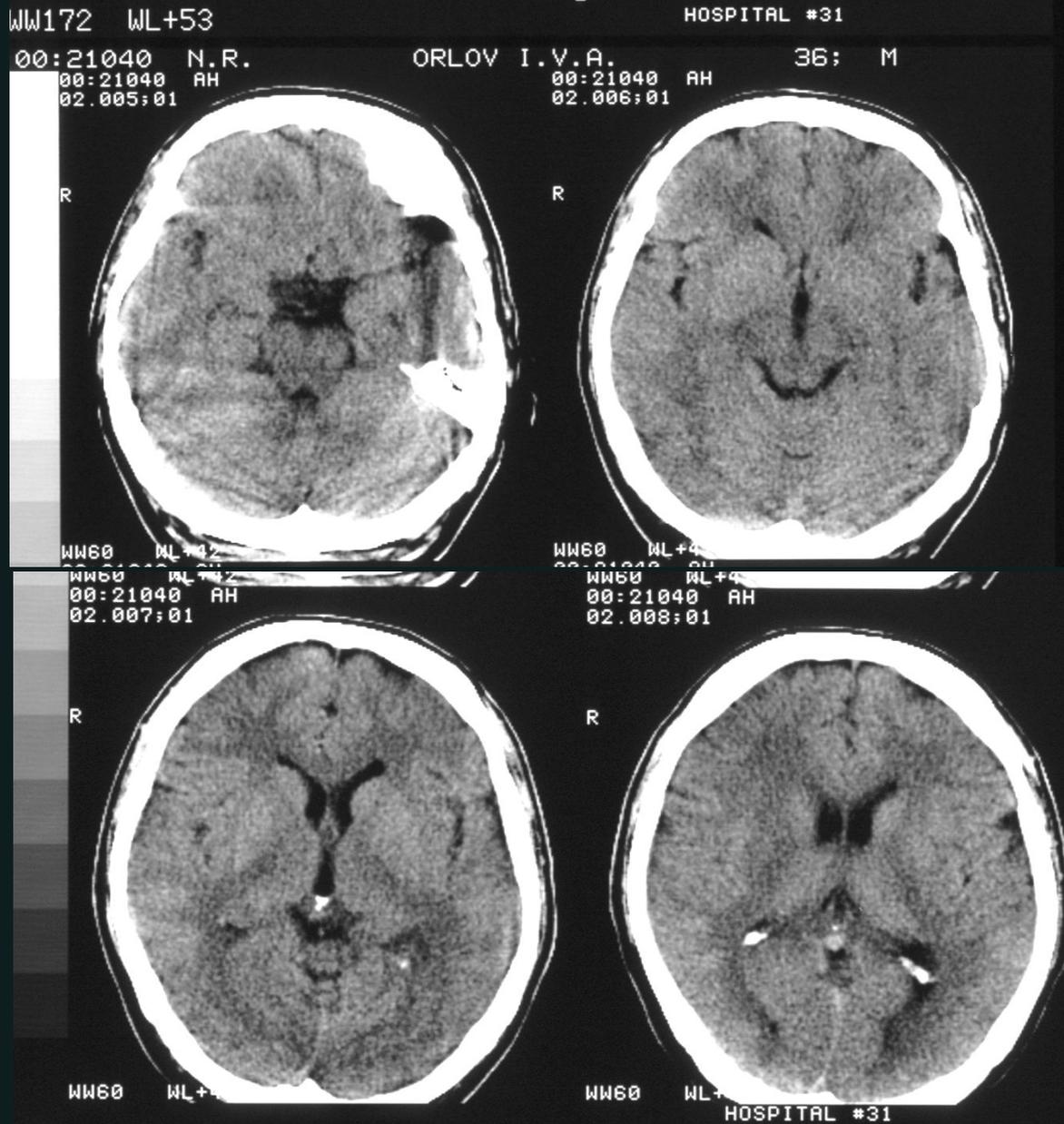
**Неврологический статус:** в сознании. Менингеальных симптомов нет. Дизартрия. Слаженность правой носогубной складки. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 4 б со снижением мышечного тонуса. Сухожильные рефлексы живые, D>S. Правосторонняя поверхностная гемигипестезия. Симптом Бабинского справа.

***NIHSS 5 баллов***

# Больной О, 36 лет, и/б 24726

Больной  
О., 36 лет

КТ через  
60 мин



**Больной О, 36 лет, и/б 24726**

***Коагулограмма:***

***АЧТВ 39,8***

***ПТИ 91,***

***МНО 1,11***

***фибриноген 700***

***Клин. ан. крови:***

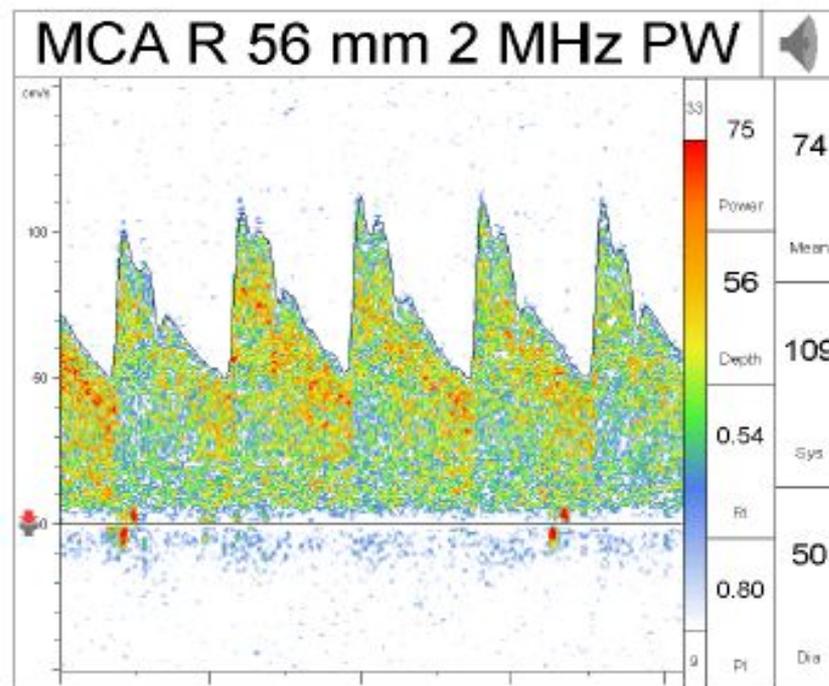
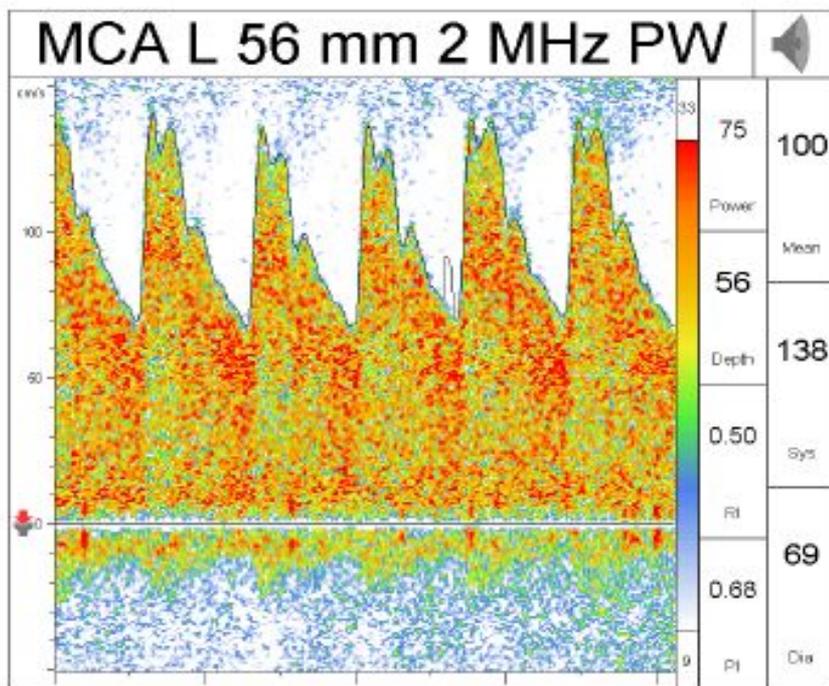
***тромбоциты 319000,***

***Глюкоза крови 5,8 ммоль/л***

## Больной О, 36 лет, и/б 24726

Patient SS#  
Pat. Date of Birth:

Technician: Елизавета Е. Генрихс  
Exam Time: 07.12.2005 13:08:19



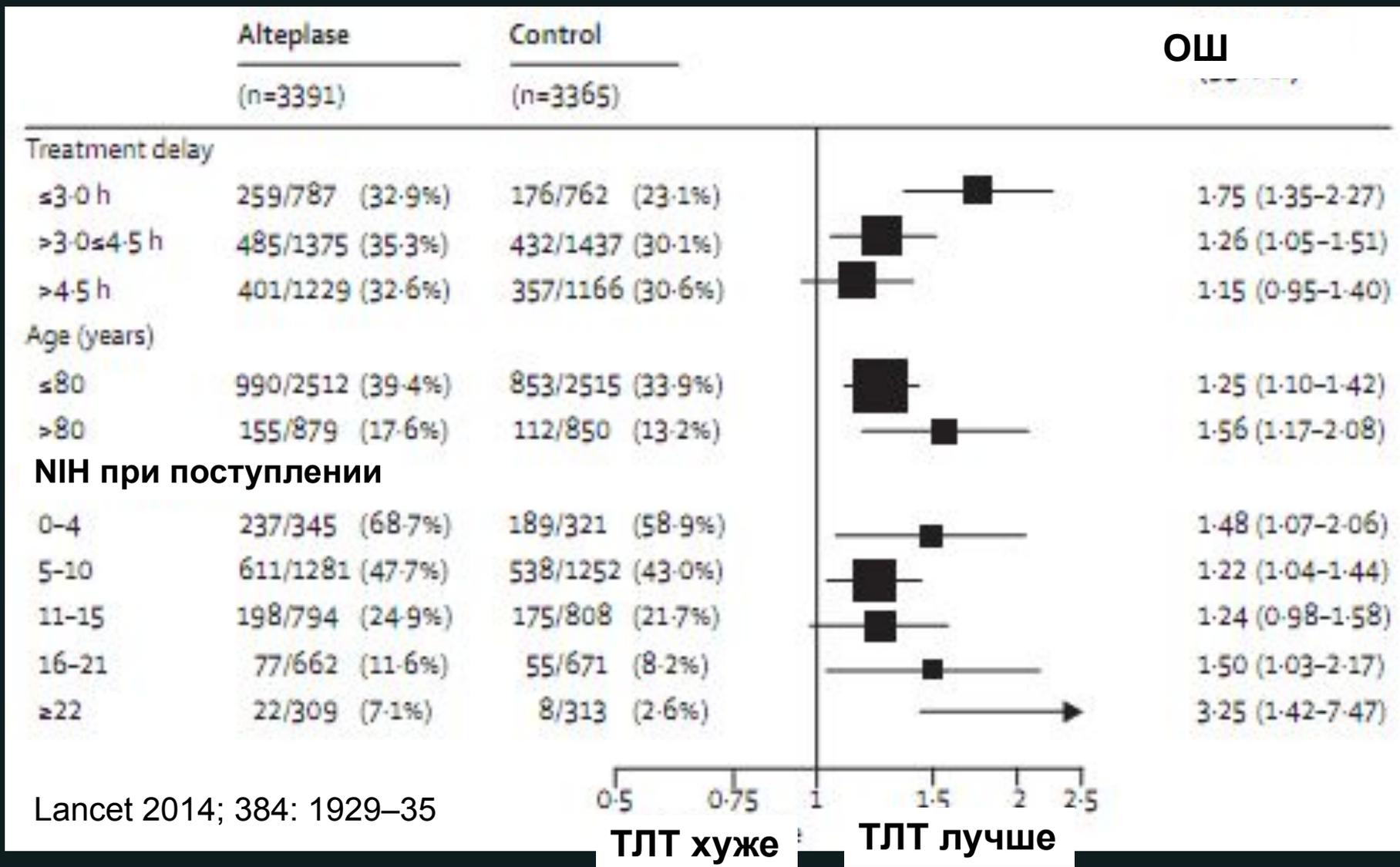
**Дуплекс МАГ:** Сонные артерии проходимы, скоростные и спектральные характеристики кровотока, а также индексы периферического сопротивления в пределах возрастной нормы. Гипоплазия правой ПА.

# Вопрос

## Ваша тактика?

1. Выполнить ТЛТ
2. Назначить аспирин, не выполнять ТЛТ
3. Назначить гепарин, не выполнять ТЛТ
4. Назначить аспирин+ цитопротектор, не выполнять ТЛТ
5. Назначить гепарин + цитопротектор, не выполнять ТЛТ

# Вероятность благоприятного исхода (mRs 0-1) при системной ТЛТ



# РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

## Противопоказания к тромболизису

1. Малый неврологический дефицит (менее 5 баллов по шкале NIHSS) или значительное клиническое улучшение перед началом терапии.
2. Тяжелый инсульт (клинически –  $\geq 25$  баллов по шкале NIHSS).

## Вопросы:

1. Можно ли проводить ТЛТ у больных с баллом менее 5 или более 25 по шкале NIH?
2. Что считать значительным улучшением?
3. После ТЛТ не подтвердился диагноз инсульта?

# Шкала NIHSS

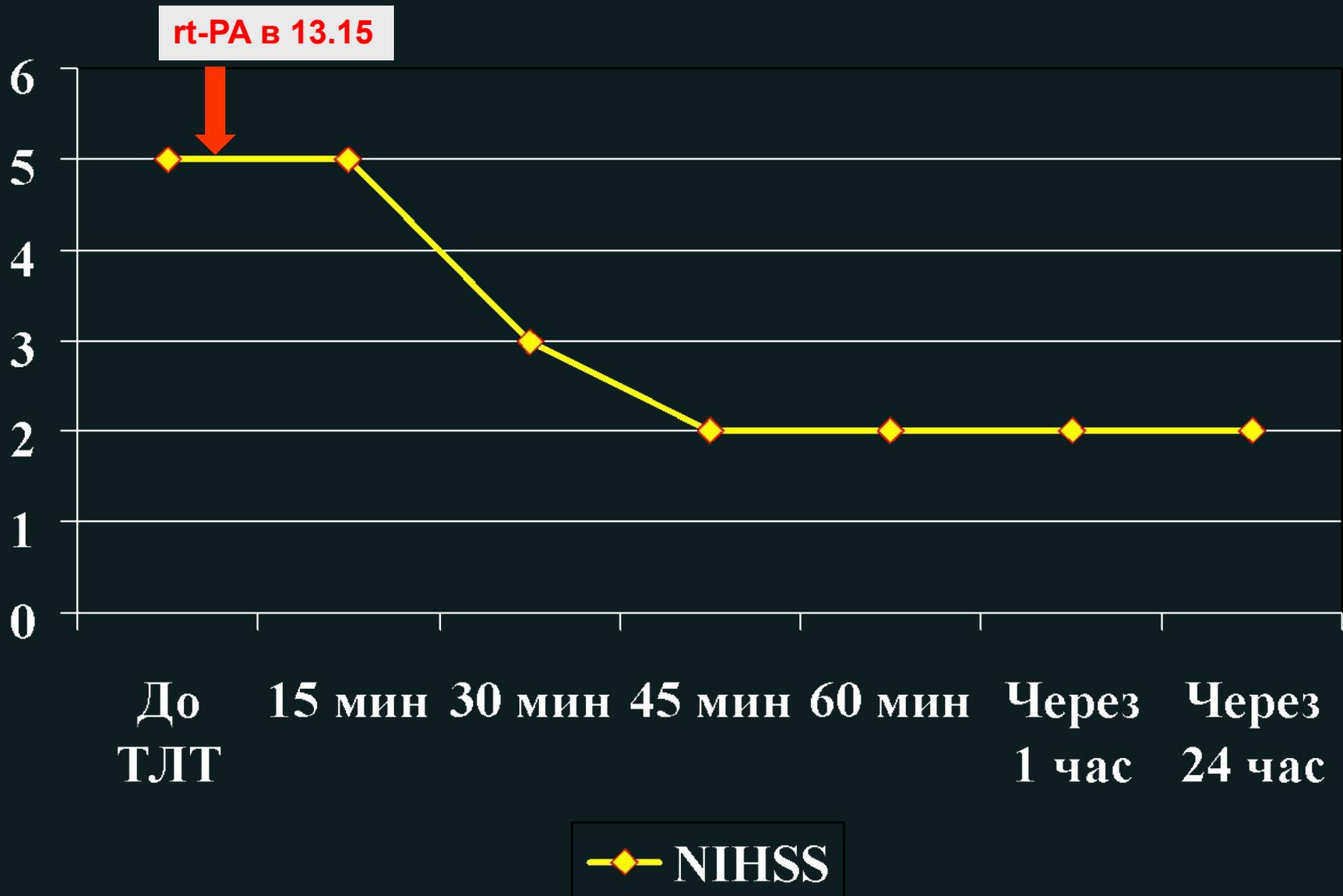
**Неправильные интерпретация и использование шкалы инсульта NIH:**

- выполнение ТЛТ у больных в сопоре;
- оценка только паретичных конечностей;
- отсутствие оценки дизартрии;
- отсутствие оценки неглекта;
- неправильная оценка чувствительности, афазии и т. д.

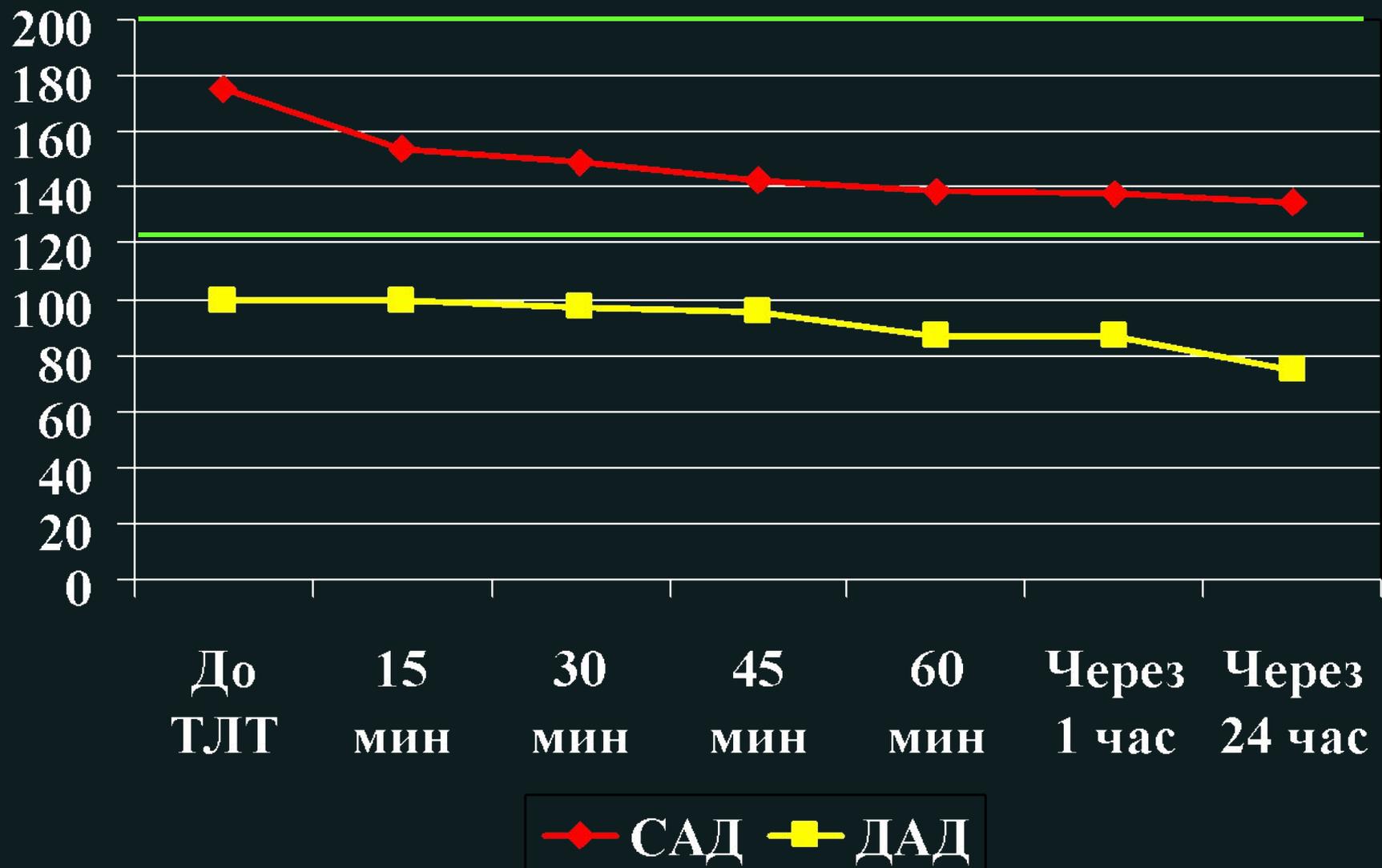
**ИТОГ: занижение суммарного балла и проведение ТЛТ у заведомо более тяжелых больных**

**Ошибка: отказ от ТЛТ при NIH 5-6-7-8 баллов**

# Больной О, 36 лет, и/б 24726

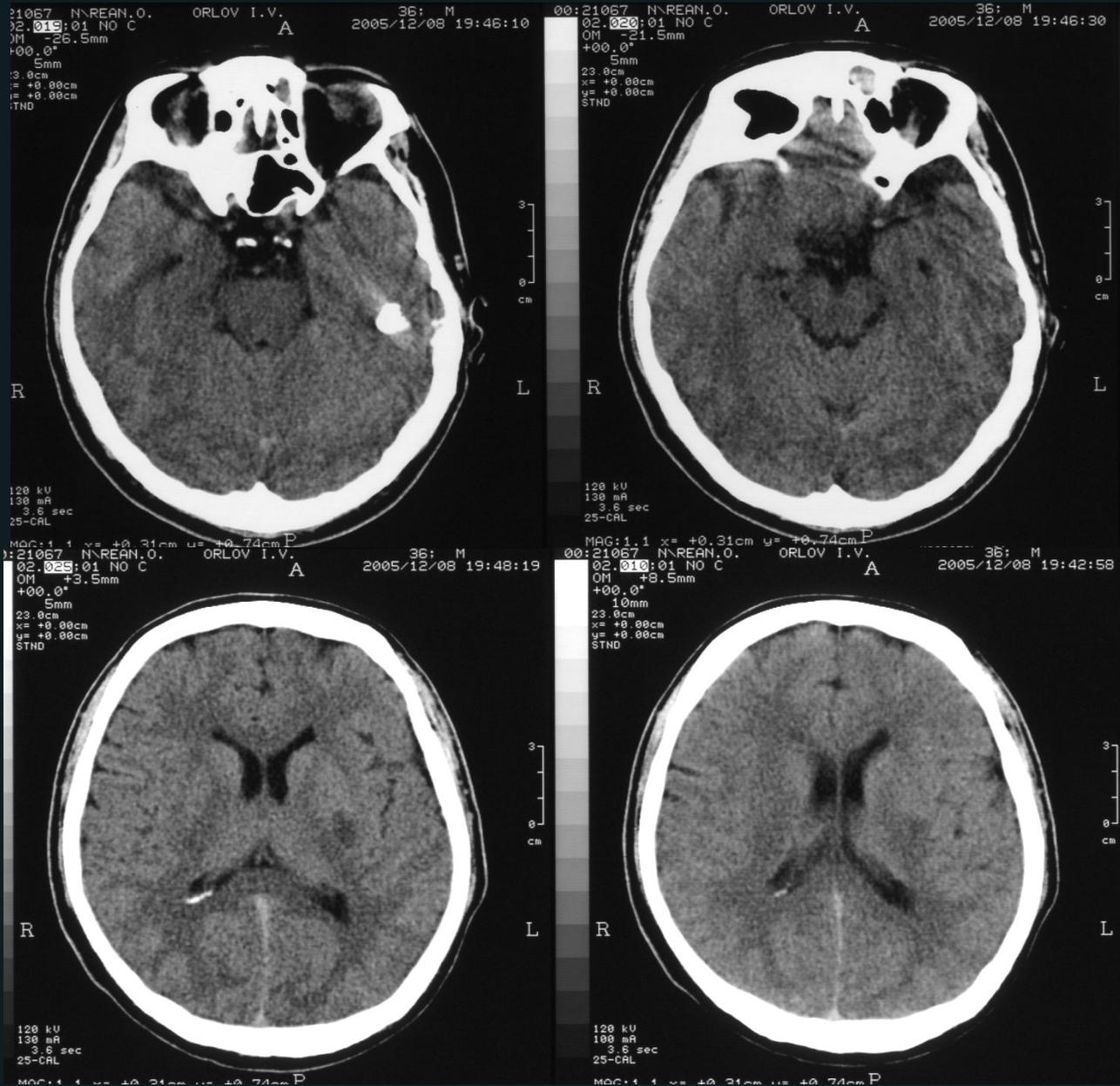


## Больной О, 36 лет, и/б 24726



# Больной О., 36 лет

Через 24 часа



## Вопрос

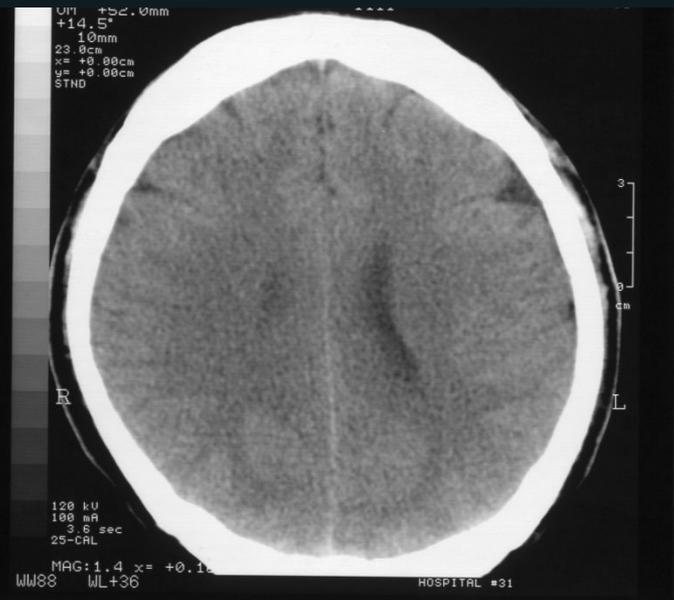
Каков наиболее вероятный патогенетический вариант инсульта?

1. Атеротромботический
2. Кардиоэмболический
3. Лакунарный
4. Другой этиологии
5. Неуточненной этиологии

# Больной О., 36 лет



Через 7 дней



**Больной О, 36 лет, и/б 24726**

## **Исход**

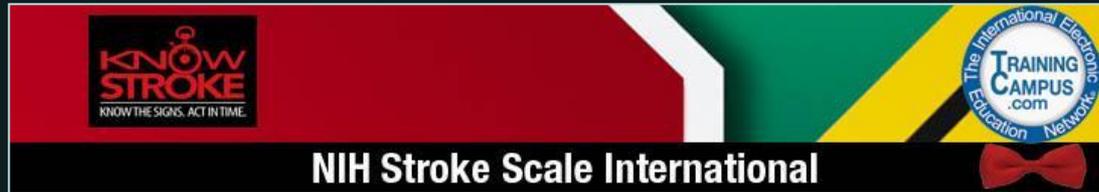
**Выписан с улучшением (NIHSS 0), ходил, полностью обслуживал себя в быту. Вернулся к труду.**

# Время – определяющий фактор!

1 минута ишемии – гибель 1,9 млн. нейронов и 12 км проводящих путей

- 1.** Увеличение времени транспортировки бригадой СМП (большое расстояние, первичная госпитализация не в ПСО или РСЦ)
- 2.** Госпитализация через общий приемный покой (увеличение времени «от двери до иглы» до 2-2,5 раз)
- 3.** Отсроченный осмотр неврологом, проведение КТ и/или лабораторных тестов

# Определение показаний и противопоказаний к ТЛТ



## 1. Неправильные интерпретация и использование шкалы инсульта NIH:

- выполнение ТЛТ у больных в сопоре;
- оценка только паретичных конечностей;
- отсутствие оценки дизартрии;
- отсутствие оценки неглекта;
- неправильная оценка чувствительности, афазии и т.д.

**ИТОГ: занижение суммарного балла и проведение ТЛТ у заведомо более тяжелых больных**

# Заключение

1. Результаты ТЛТ сопоставимы с зарубежными данными
2. Необходимо увеличение количества госпитализированных больных в периоде терапевтического окна → увеличение частоты выполнения ТЛТ
3. Тщательное соблюдение протокола проведения реперфузии
4. Развитие эндоваскулярных методов
5. Мониторинг посредством регистров (ГР, SITS): <https://sitsinternational.org/>