

Тромболизис “off label”

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.В. Глебов,
М.А. Лоскутников, А.А. Никонов

Значительное число случаев острых ишемических нарушений мозгового кровообращения обусловлено атеротромбозом или тромбозом сосудов, кровоснабжающих головной мозг. Устранение или растворение образовавшегося тромба, вызвавшего окклюзию сосуда, представляет основную задачу реперфузии. Одним из наиболее эффективных способов достижения реперфузии является применение препаратов с фибринолитическим эффектом – системный медикаментозный тромболизис. Единственным тромболитическим препаратом, эффективность и безопасность которого в лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта были доказаны в ряде контролируемых международных исследований, является рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA). Внутривенное введение rt-PA (0,9 мг/кг, максимально – 90 мг, с введением 10% дозы болюсно и последующей инфузией в течение 60 мин в период 4,5 ч после начала инсульта) получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских, так и в североамериканских руководствах по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом [1, 2].

В таблице представлены обобщенные международные рекомендации по проведению тромболитической терапии, в соответствии с которыми она осуществляется в Научном центре неврологии (НЦН) РАМН.

Вместе с тем накопленный международный опыт по применению системного тромболизиса дал основания для некоторого пересмотра противопоказаний к его проведению. Так, ряд установленных противопоказаний являются не абсолютными, а относительными: это возраст пациентов старше 80 лет, “малая” или быстро регрессирующая неврологическая симптоматика (сумма баллов по шкале NIHSS <5) либо, наоборот, выраженные неврологические нарушения (сумма баллов по шкале NIHSS >20), судорожный приступ в дебюте заболевания, хирургическое вмешательство или черепно-мозговая травма в течение 3 мес до инсульта, показатель международного нормализованного

отношения 1,7 и меньше у пациентов, находящихся на терапии варфарином [3, 4]. У ряда пациентов возможно проведение тромболитической терапии при наличии у них вышеописанных относительных противопоказаний. Поскольку системный тромболизис в подобных случаях проводится **вне рамок** жестких международных критериев, в

Обобщенные рекомендации АНА/ASA (2007) и ESO (2009), используемые в НЦН РАМН при проведении тромболитической терапии

- Развитие неврологической симптоматики не более чем за 4,5 ч до начала терапии
- Обязательное проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга для исключения геморрагического инсульта, а также установления обширного ишемического повреждения (очаг пониженной плотности более 1/3 полушария большого мозга)
- Критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии

Анамнестические:

- внутричерепное кровоизлияние или геморрагический диатез
- желудочно-кишечное кровотечение менее чем за 21 сут до тромболизиса
- гематурия менее чем за 21 сут до тромболизиса
- инфаркт мозга или черепно-мозговая травма давностью менее 3 мес до тромболизиса
- хирургическое вмешательство или травма (за исключением травмы головы) в течение 14 дней до тромболизиса
- инфаркт миокарда давностью менее 3 мес до тромболизиса
- субарахноидальное кровоизлияние
- лечение гепарином в период менее 48 ч до тромболизиса с повышением АЧТВ
- пункция артерии в месте, в котором невозможна компрессия артерии, за 7 сут до тромболизиса

Клинические:

- малая или быстро исчезающая неврологическая симптоматика (сумма баллов по NIHSS <5) или, наоборот, выраженные неврологические нарушения (сумма баллов по NIHSS >20)
- судорожный приступ в дебюте заболевания
- повышение артериального давления более 185/110 мм рт. ст.
- наличие признаков активного кровотечения или травмы (перелома) при осмотре пациента

Лабораторные:

- протромбиновое время более 15 с (если пациент получал гепарин до начала терапии)
- МНО выше 1,7 (если пациент находится на терапии варфарином)
- уровень сахара в крови менее 2,75 или более 22,0 ммоль/л
- количество тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$

Обозначения: АЧТВ – активированное частичное тромбoplastинное время, МНО – международное нормализованное отношение.

II неврологическое отделение Научного центра неврологии РАМН, Москва.

Максим Алексеевич Домашенко – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Марина Юрьевна Максимова – профессор, гл. науч. сотр.

Максим Владимирович Глебов – канд. мед. наук, науч. сотр.

Марк Алексеевич Лоскутников – канд. мед. наук, врач.
Алексей Александрович Никонов – врач.

литературе он получил название **тромболизис “off label”**. При этом большинство авторов указывают на то, что тромболизис “off label” не приводит к ухудшению статистических показателей безопасности тромболитической терапии и может быть использован в широкой клинической практике (безусловно, при адекватной обоснованности соображений в пользу несоблюдения перечисленных относительных противопоказаний).

Ниже представлено первое в нашей стране описание случая эффективного проведения системного тромболизиса “off label”.

Пациент Т., 1949 г.р., поступил в стационар НЦН РАМН по службе скорой медицинской помощи 23.09.2011 с жалобами на слабость в правой ноге.

Из *анамнеза*, собранного со слов пациента и по данным медицинской документации, известно, что около 2 мес назад он впервые обратился за медицинской помощью в связи с кашлем, одышкой и отеками ног. При обследовании выявлены рентгенографические и ультразвуковые признаки дилатационной кардиомиопатии. Была назначена терапия β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, “петлевыми” диуретиками. 22.09.2011 остро возникла слабость в правой ноге, регрессировавшая спонтанно в течение нескольких часов. 23.09.2011 в 13:00 вновь остро возникла слабость в правой ноге. Машиной скорой медицинской помощи с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения пациент был доставлен в НЦН РАМН 23.09.2011 в 14:50 (спустя **1 ч 50 мин** после развития симптоматики).

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Частота дыхания 20 в 1 мин, дыхание ритмичное, при аускультации везикулярное, в нижних отделах с двух сторон выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 108 в 1 мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления контролирует.

Неврологический статус при поступлении: пациент в сознании; менингеальных симптомов нет. Глазные щели OD = OS. Зрачки симметричные, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично в покое и при движениях мимической мускулатуры. Нистагма нет. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии. Плегия правой ноги. Объем движений и мышечная сила в руках и левой ноге удовлетворительные. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, с ног D > S; рефлекс Бабинского справа. Координация, чувствительность, тазовые функции не нарушены. Произведена оценка состояния пациента по специальным шкалам инсульта: по шкале NIHSS – 4 балла, по модифицированной шкале Рэнкина – 4 балла.

При проведении *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) головного мозга в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в левом полушарии большого моз-

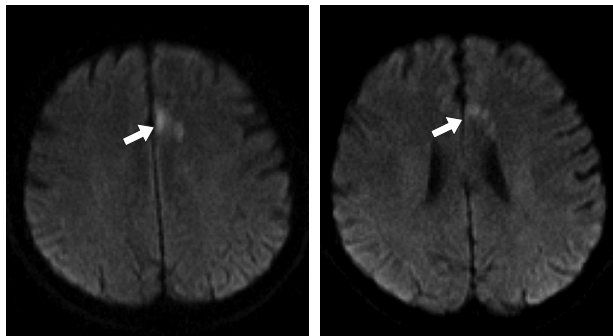


Рис. 1. Диффузионно-взвешенная МРТ головного мозга пациента Т. через **2 ч** после появления неврологической симптоматики.

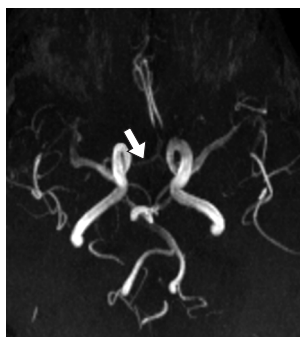


Рис. 2. МР-ангиограмма интракраниальных артерий головного мозга пациента Т. через **2 ч 10 мин** после появления неврологической симптоматики. Стрелкой указано снижение сигнала от кровотока по обеим передним мозговым артериям в сегменте А1.

га в сером веществе с распространением на белое вещество лобной доли выявлен небольшой очаг слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ (b1000) и с низкими значениями интенсивности на карте измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) без признаков объемного воздействия (рис. 1, стрелка). Полученные данные МРТ характерны для острейшего периода ишемического инсульта в бассейне кровоснабжения левой передней мозговой артерии. При проведении МРТ в режиме T2* данных в пользу интрацеребрального кровоизлияния не получено.

При проведении *МР-ангиографии* (рис. 2) верифицировано снижение сигнала от кровотока по обеим передним мозговым артериям в сегменте А1.

ЭКГ: зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 105 в 1 мин, отклонение электрической оси сердца влево, блокада левой ножки пучка Гиса. Ишемических изменений комплекса QRST выявлено не было.

Пациенту в экстренном порядке был выполнен *биохимический анализ крови* с определением уровня глюкозы, который составил 5,4 ммоль/л.

Таким образом, учитывая клиническую картину заболевания (плегия правой ноги), данные анамнеза (острое развитие симптоматики у пациента без указаний на инфекционный процесс, черепно-мозговую травму, а также наличие сведений о дилатационной кардиомиопатии), данные нейровизуализации (верифицированный очаг ишемии в левом полушарии большого мозга при МРТ в режиме ДВИ без признаков интрацеребрального кровоизлияния при МРТ

головного мозга в режиме T2*), сроки инсульта (2 ч 15 мин от момента появления симптоматики), а также отсутствие анамнестических и лабораторных противопоказаний для системного тромболитического лечения, было обосновано проведение системной тромболитической терапии. Вместе с тем тяжесть неврологической симптоматики составила 4 балла по шкале NIHSS, что является относительным клиническим противопоказанием к внутривенному тромболитическому лечению. Однако, учитывая клиническую значимость нарушения функции ходьбы у пациента (при наличии плегии в правой ноге и оценке выраженности неврологических нарушений в 4 балла по шкале NIHSS состояние пациента по модифицированной шкале Рэнкина было оценено в 4 балла), было принято решение о целесообразности системного тромболитического лечения "off label". В 15:15 23.09.2011 пациенту был проведен системный тромболитический препаратом rt-PA из расчета 0,9 мг/кг в условиях блока интенсивной терапии II неврологического отделения НЦН РАМН; 10% дозы было введено внутривенно струйно, 90% дозы – внутривенно капельно в течение часа.

На 2-е сутки заболевания отмечалась положительная динамика: в значительной степени регрессировали двигательные нарушения в правой ноге. На 21-е сутки пациент

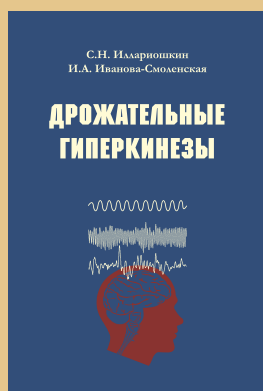
был выписан из стационара. В неврологическом статусе отмечалось лишь небольшое ограничение тыльного сгибания правой стопы. При выписке была повторно оценена тяжесть симптоматики: по шкале NIHSS – 0 баллов, по модифицированной шкале Рэнкина – 1 балл.

Таким образом, нами продемонстрирован случай эффективной тромболитической терапии, выполненной у пациента с кардиоэмболическим инсультом за пределами жестких критериев проведения системного тромболитического лечения (тромболитический препарат "off label"). Хороший эффект после проведения лечения, а также отсутствие нежелательных явлений на фоне тромболитического лечения "off label" мы связываем как с адекватным обоснованием его проведения, так и с соблюдением всех жестких абсолютных критериев проведения тромболитической терапии.

Список литературы

1. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 // <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
2. Adams H. et al. // Stroke. 2007. V. 38. P. 1655.
3. Guilan M. et al. // Eur. J. Neurol. 2011. 6 Sep. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.x.
4. Breuer L. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2011. V. 32. P. 177. ●

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА "АТМОСФЕРА"



Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств "Двигательные расстройства"). Авторы С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская

В первом отечественном руководстве, посвященном чрезвычайно актуальной и наиболее распространенной форме двигательных расстройств – тремору, систематизированы вопросы классификации, клинических проявлений, диагностики, методов регистрации тремора, представлены основные заболевания, проявляющиеся дрожательными гиперкинезами, рассмотрен патогенез различных вариантов тремора, проанализированы современные возможности консервативного и хирургического лечения тремора. В Приложениях приведены современные шкалы и опросники для количественной оценки тремора и связанных с ним функциональных нарушений, которые могут быть полезными на практике при обследовании пациентов с дрожательными гиперкинезами. 360 с., ил.

Для неврологов, психиатров, врачей общей практики, нейрофизиологов, нейрофармакологов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, а также для других специалистов, интересующихся проблемой тремора.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru