



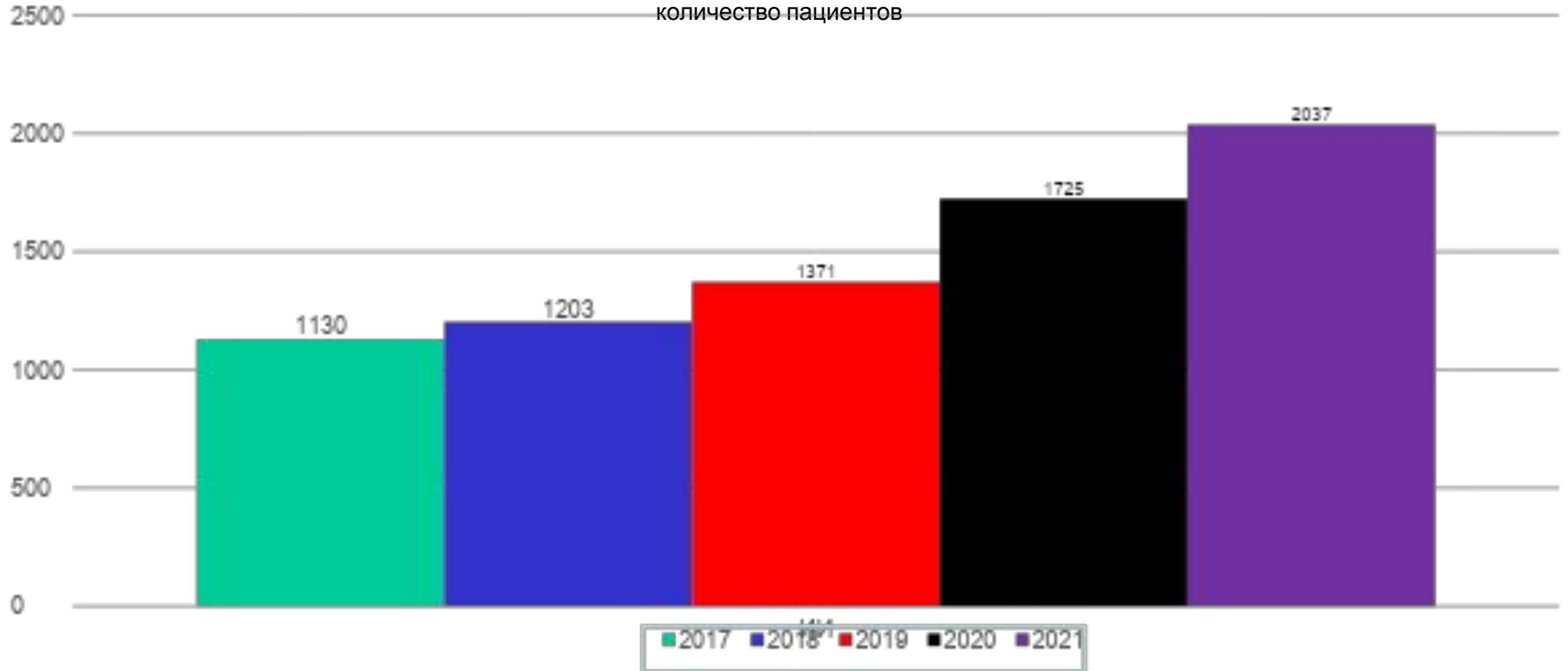
ГБУЗ МО «КРАСНОГОРСКАЯ
ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА №1»

Современные стандарты ведения пациентов с ОНМК.

Системный тромболизис:
инструкции и реальность.

Практика применения на примере
ГБУЗ МО КГБ №1.

Острая сосудистая неврологическая патология



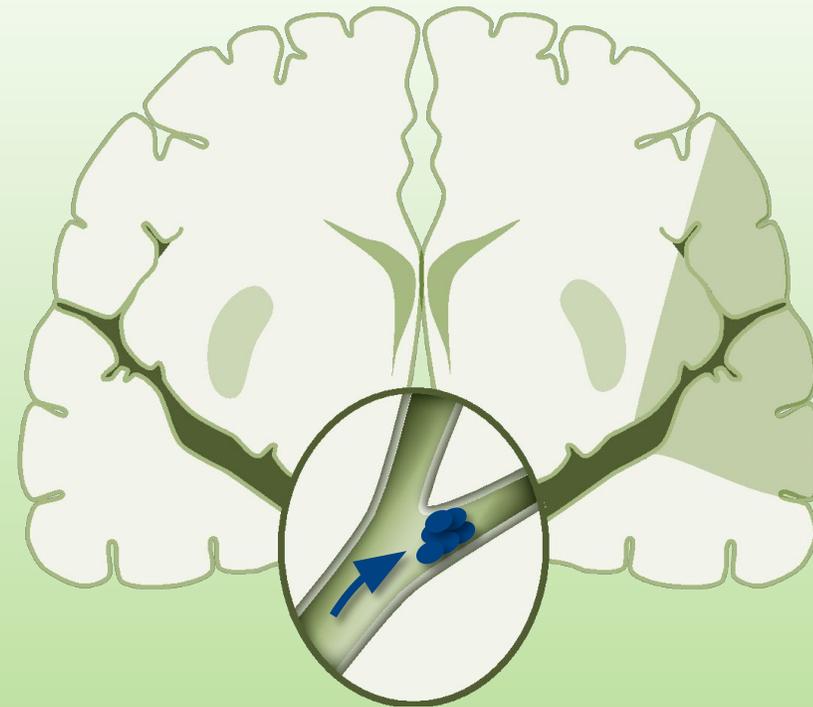
Патофизиология ишемического инсульта

Ишемический инсульт

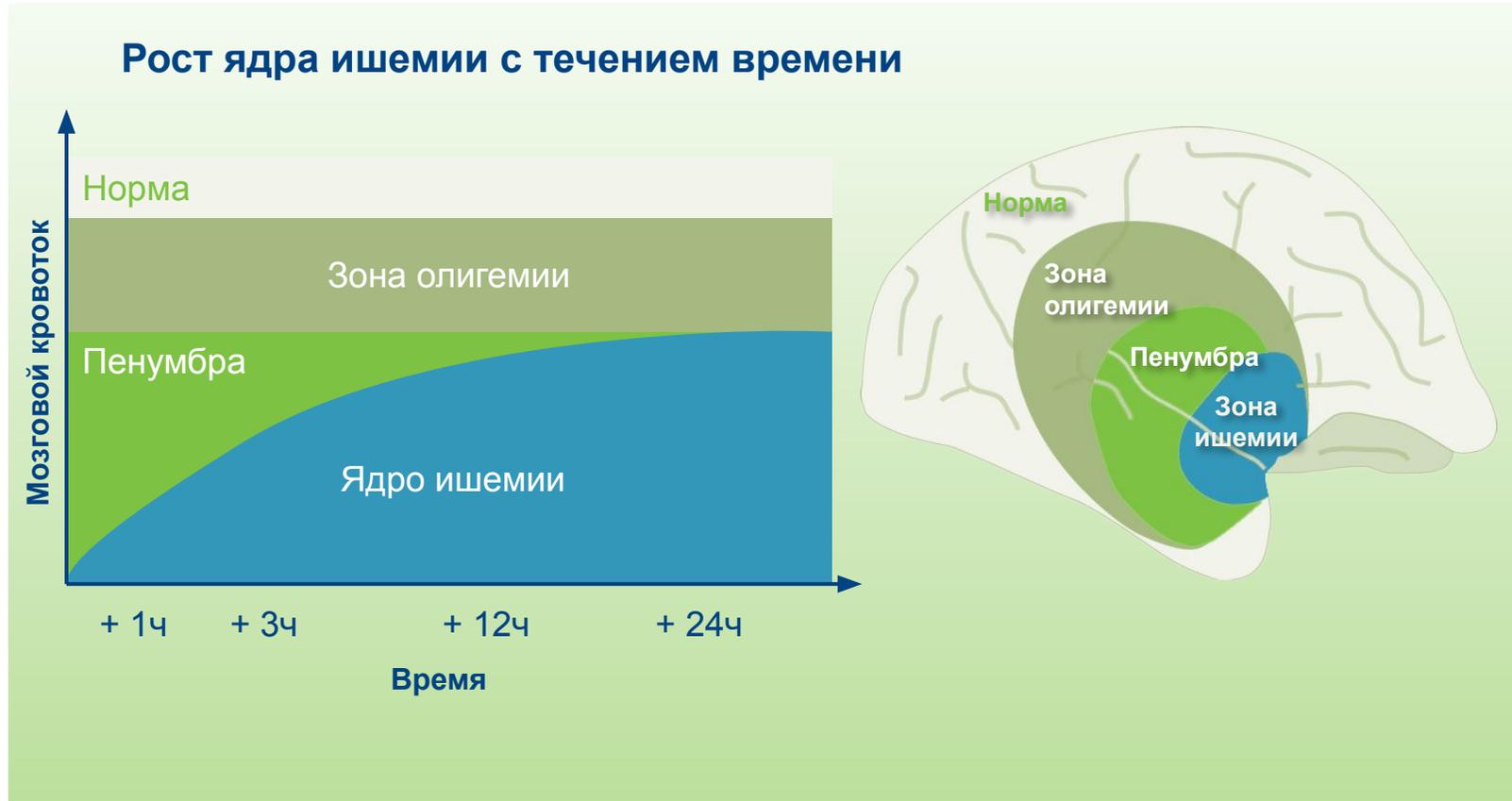
нарушение мозгового кровообращения с повреждением ткани мозга, нарушением его функций вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному отделу.

Причины ишемии

- Тромбоз
- Эмболия



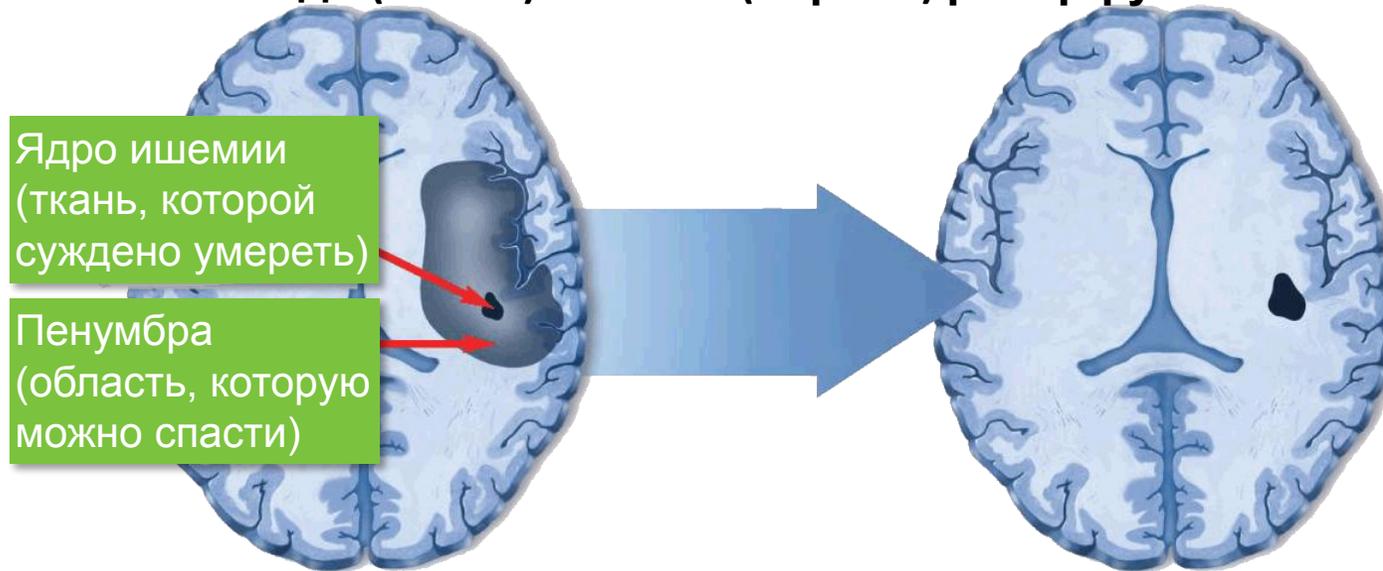
Зоны ишемии - не все потеряно!



По материалам:
Donnan et al. *Lancet Neurol* 2009;8:261-269;
Moustafa & Baron. *Br J Pharmacol* 2008;153:S44-S54;
Saver. *Stroke* 2006;37:263-266.

Время = ткань головного мозга

Зоны ишемии вследствие окклюзии средней мозговой артерии до (слева) и после (справа) реперфузии



Больной без лечения теряет
около 1,9 миллионов
нейронов в зоне ишемии
каждую минуту

Реперфузия дает
возможность снизить
степень ишемического
поражения

Последовательность помощи при инсульте



Маски инсульта

Дифференциальный диагноз

Исключите состояния, которые могут имитировать инсульт

- Острая спутанность сознания (алкогольная интоксикация, побочные эффекты лекарственных препаратов, энцефалопатия)
- Гипо- / гипергликемия
- Мигрень
- Неврологические нарушения
- Опухолевые поражения
- Послеприпадочные состояния, фокальные судороги и генерализованные судорожные приступы
- Гипонатриемия и печеночная энцефалопатия
- Имитация инсульта
- Психические расстройства, включая деменцию
- Физическая травма
- Обморок, слабость, головокружение, потеря равновесия

Бригада скорой помощи

Информация для передачи инсультной команде больницы

- Личные данные и анамнез пациента
- Тип жалобы
- Время появления симптомов
- Текущее состояние
- Значимые сопутствующие заболевания
- Состояние до появления симптомов инсульта
- Принимаемые лекарственные препараты....
- Проведенные лечебные мероприятия
- Телефонные номера родственников/знакомых

Когда случился инсульт?

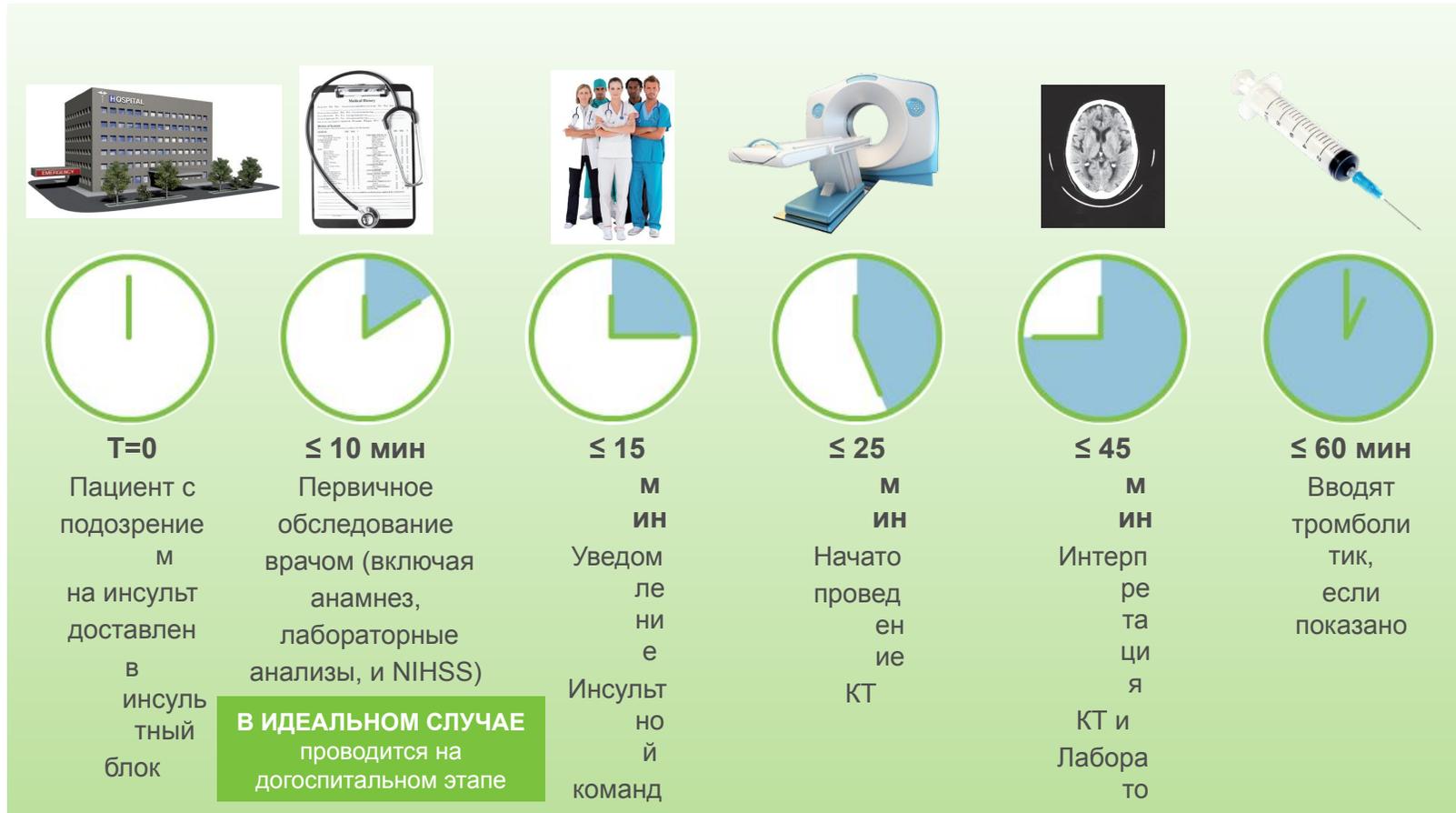
Пациент ориентирован во времени и сам указывает на начало заболевания

- Желательно наличие свидетелей начала заболевания

Пациент дезориентирован, найден или проснулся с инсультом

- Время начала – время последнего контакта с пациентом до инсульта

От двери до иглы ≤60 мин: "золотой час" для диагностики и лечения острого инсульта



Отделение неотложной помощи

Первичное быстрое обследование (≤ 10 мин)

- **Определить уровень сознания**
- **Оценить уровень дыхательной функции и оксигенации**
- **Выполнить ЭКГ**
- **Проверить наличие гипогликемии**

- **Исследовать неврологический дефицит и/или паралич**
 - Асимметрия лица
 - Нарушения речи
 - Моторный дефицит
- **Установить время появления**



РЕПЕРФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Клинический протокол. 2019 г.

Ключевым фактором обеспечения эффективности реперфузионной терапии ИИ является *максимально быстрое оказание необходимой медицинской помощи.*

Выполнение ВВ ТЛТ возможно только при условии нахождения пациента в рамках временного окна 4,5 ч после появления симптомов.

Основным принципом работы сосудистого центра/первичного сосудистого отделения, оказывающего медицинскую помощь пациентам с острым ИИ, является минимизация временных потерь и предельное сокращение времени «от двери до иглы» (не должно превышать 40 мин).

Cochrane Corner

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

Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke, Update August 2014

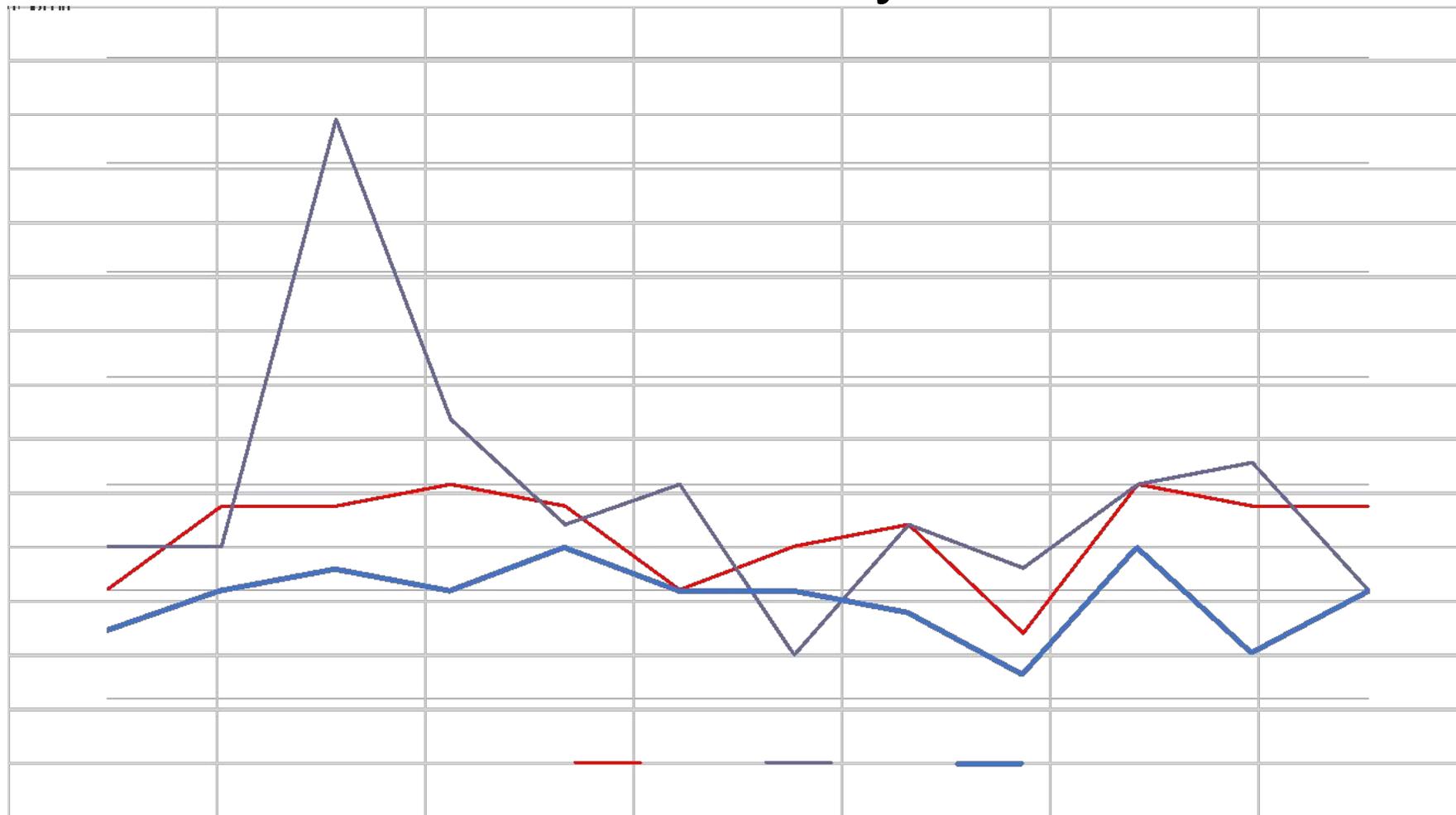
Joanna M. Wardlaw, FRCR, MD; Veronica Murray, MD, PhD; Elvind Berge, MD, PhD;
Gregory J. del Zoppo, MD

- **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 DWI MPT)**

Тромболизис - time is brain

- 4,5 часа от начала заболевания – время пациента, но не врача
- «door to needle» менее 60 мин – класс 1, уровень доказательности A
- *возможно снижение времени менее 30 мин при определенных организационных решениях*
- каждое уменьшение на 15 минут времени «от двери до иглы» ведет к улучшению функциональных исходов пациента, уменьшает вероятность геморрагических осложнений тромболизиса и смерти

Тромболитическая терапия В 2021 г – 55 случаев



2019: 78 2020: 114 2021: 55

Препараты для ТЛТ острого ишемического инсульта в РФ

Актилизе (МНН Алтеплаза)

Ревелиза (МНН Алтеплаза)

Фортелизин (МНН
Рекомбинантный белок
содержащий аминокислотную
последовательность
стафилокиназы)



Единственный в мире болюсный
тромболитический препарат с
фиксированной дозировкой вне
зависимости от массы тела
пациента

Desire Collen: “Стафилокиназа уникальный фибринолитик” NATURE MEDICINE. 1998.

© 1998 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>

REVIEW

Thrombosis, the blockage of blood vessels with clots, can lead to acute myocardial infarction and ischemic stroke, both leading causes of death. Other than surgical interventions to remove or bypass the blockage, or the generation of collateral vessels to provide a new blood supply, the only treatment available is the administration of thrombolytic agents to dissolve the blood clot. In this review, Désiré Collen considers the properties and characteristics of staphylokinase that make it the thrombolytic agent of choice.

Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent

Acute myocardial infarction and ischemic stroke are the two main causes of death and disability in our Western societies. Thrombolytic therapy of these diseases is based on the premise that their proximal cause is thrombosis, triggered by rupture of an atheromatous plaque in the wall of critically situated blood vessels. Occlusive thrombosis results in loss of blood flow to vital organs producing local oxygen deprivation, cell necrosis and loss of organ function. The hypothesis underlying thrombolytic therapy of thromboembolic disease is that early and sustained recanalization prevents cell death, reduces infarct size, preserves organ function, and reduces early and late mortality. Thrombolysis consists of the pharmacological dissolution of the blood clot, by intravenous infusion of plasminogen activators that activate the fibrinolytic system (Fig. 1).

The fibrinolytic system includes a proenzyme, plasminogen, which is converted by plasminogen activators to the active enzyme plasmin, which in turn digests fibrin to soluble degradation products.

Inhibition of the fibrinolytic system takes place at the level of the plasminogen activators (mainly by plasminogen activator inhibitor-1) and of plasmin (mainly by α_2 -antiplasmin)¹. Thrombolytic agents that are either approved or under clinical investigation in patients with acute myocardial infarction

include streptokinase, recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA or alteplase), rt-PA derivatives such as reteplase and TNK-rtPA, anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex (APSAC or anistreplase), two-chain urokinase-type plasminogen activator (tcu-PA or urokinase), recombinant single-chain u-PA (scu-PA, pro-u-PA or prourokinase), and recombinant staphylokinase and derivatives. Recently, rt-PA was also approved for treatment of ischemic stroke. The beneficial effects of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction have been well established in controlled clinical trials (Table 1) and it has become routine treatment². Although it is given to more than 500,000 patients per year worldwide, while at least three times that number could benefit from this treatment.

Although all thrombolytic agents act by converting plasminogen to plasmin, which dissolves the fibrin of blood clots,

DÉSIRÉ COLLEN

they are not all equal. Indeed, physiological fibrinolysis is regulated by specific molecular interactions between its main components tissue-type plasminogen activator (t-PA), plasminogen and fibrin by which plasminogen is preferentially activated at the fibrin surface, where generated plasmin is protected from rapid inhibition by α_2 -antiplasmin and thus may efficiently degrade the clot³ (Fig. 2). Thus fibrin-selective agents (rt-PA and derivatives, staphylokinase and derivatives and to a lesser extent scu-PA) that digest the clot in the absence of systemic plasminogen activation are distinguished from non fibrin-selective agents (streptokinase, tcu-PA and APSAC), which activate systemic and fibrin-bound plasminogen indiscriminately. Non fibrin-selective agents are less efficient for clot dissolution and cause a systemic generation of plasmin, depletion of α_2 -antiplasmin and degradation of coagulation factors, (this however protects against re-occlusion of the infarct-related artery⁴). In contrast to non fibrin-selective agents fibrin-selective agents require conjunctive use of heparin anticoagulation⁵, as established in several mechanistic studies in experimental animals and patients⁶ and confirmed by meta-analysis of mortality in over 100,000 patients⁷.



Fig. 1 Coronary artery showing atherosclerotic plaques and a thrombus.

Two megatrials, in groups of over 10,000 patients with acute myocardial infarction each, initially compared the effects of streptokinase and rt-PA (in the absence of intravenous heparin) on mortality and found no difference. However, the Global Utilisation of Streptokinase and rt-PA for Occluded coronary arteries (GUSTO) trial conclusively demonstrated that fibrin-selective rt-PA combined with intravenous heparin is superior to non fibrin-selective streptokinase for early mortality reduction (7.3% with streptokinase versus 6.3% with rt-PA, $p = 0.001$)⁸. A recent meta-analysis of all megatrials concluded differently⁹, but made the fundamental mistake of pooling the rt-PA and the rt-PA plus streptokinase groups of GUSTO, which however constitute fibrin-selective and non fibrin-selective thrombolytic strategies with different mortality reductions. Post-hoc analysis of GUSTO results indicated that the difference in mortality persisted after one year⁸ and that patients

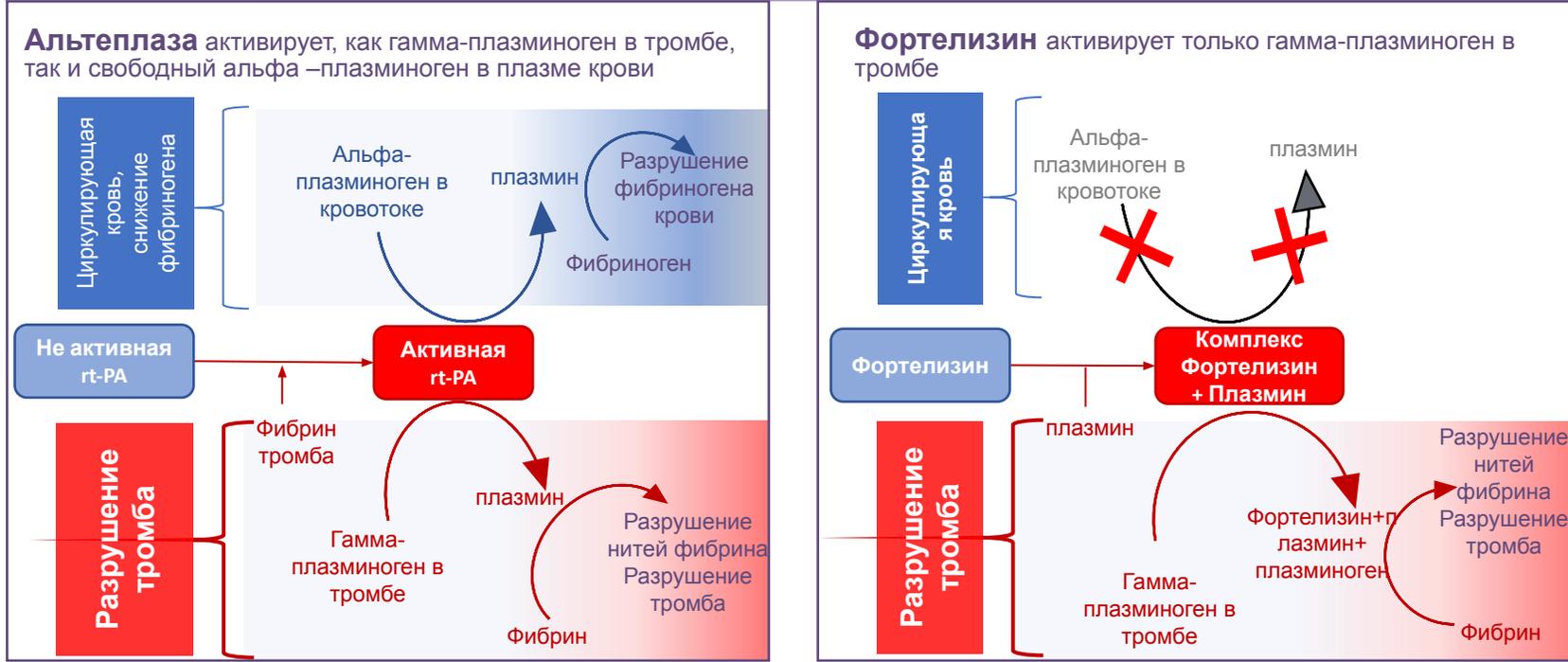
Уникальная фибринспецифичность

Комплекс стафилокиназа–плазминоген “работает” только в присутствии фибрина. При отсутствии этот комплекс очень быстро нейтрализуется α_2 -антиплазмином и в таком виде продолжает циркулировать в кровотоке, сохраняя возможность к активизации в присутствии тромба

Возможность болюсного введения.

Отличия в механизме тромболитического действия Альтеплазы и Фортелизина

1 Трансформация в активную форму для начала тромболитического действия.



Гамма-плазминоген - плазминоген, который разрушает фибрин только в тромботических массах
 Альфа-плазминоген - плазминоген, который взаимодействует с молекулой фибриногена

Фортелизин работает только в тромбе с этим связана:

- 1 Фиксированная дозировка
- 2 Наивысшая фибинспецифичность



Fibrinogen Level Combined With Platelet Count for Predicting Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Mechanical Thrombectomy

OPEN ACCESS

Edited by:

Stefan Tiedt,
LMU Munich University
Hospital, Germany

Reviewed by:

Paul Reikler,
LMU Munich University
Hospital, Germany
Sarah Zweyner,
Charité – Universitätsmedizin
Berlin, Germany

*Correspondence:

Jianren Liu
liujr021@sjtu.edu.cn
Jingjing Su
jingsusu2000@163.com

[†]These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Stroke,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 28 May 2021

Accepted: 04 August 2021

Published: 31 August 2021

Citation:

Lin C, Pan H, Qiao Y, Huang P, Su J
and Liu J (2021) Fibrinogen Level
Combined With Platelet Count for
Predicting Hemorrhagic
Transformation in Acute Ischemic
Stroke Patients Treated With
Mechanical Thrombectomy.
Front. Neurol. 12:716020.
doi: 10.3389/fneur.2021.716020

Changchun Lin¹, Hui Pan¹, Yuan Qiao, Peisheng Huang, Jingjing Su* and Jianren Liu*

¹Department of Neurology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

A serious complication of acute ischemic stroke (AIS) after mechanical thrombectomy (MT) is hemorrhagic transformation (HT), which is potentially associated with clinical deterioration. This study examined predictors of HT following MT in AIS patients. Patients with AIS due to large artery occlusion in the anterior circulation, treated with MT and successfully recanalized (modified Thrombolysis in Cerebral Infarction score 2b/3), were studied retrospectively. HT was evaluated by computed tomography (CT) 24 h after MT and was diagnosed and classified into parenchymal hematoma (PH) and hemorrhagic infarction (HI). Multivariate logistic regression models were used to determine the risk factors for HT. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the predictive utility of risk factors for HT. We enrolled 135 patients: 49 in the HT group and 86 in the non-HT group. The two groups differed significantly in baseline fibrinogen levels ($p = 0.003$) and platelet counts ($p = 0.006$). Multivariate logistic regression analyses showed that lower fibrinogen levels [odds ratio (OR), 0.41; 95% CI, 0.23–0.72; $p = 0.002$] and platelet counts (OR, 0.58; 95% CI, 0.33–0.99; $p = 0.048$) were independently associated with a higher risk of HT. Together, the binary variables fibrinogen and platelets well-predicted HT (area under the curve, 0.703; specificity, 77.9%; sensitivity, 55.1%). The combination of fibrinogen <2.165 g/L and platelets $<171.5 \times 10^9/L$ was the strongest predictor of HT (OR, 23.17; 95% CI, 5.75–126.80; $p < 0.0001$). Our study suggests that lower baseline fibrinogen levels and platelet counts may be risk factors for HT in AIS patients following MT and reperfusion. Specifically, the combination of fibrinogen level and platelet count may predict the risk of HT after MT in these patients.

Keywords: hemorrhagic transformation, acute ischemic stroke, mechanical thrombectomy, fibrinogen, platelets

Низкий уровень фибриногена является независимым предиктором симптомной геморрагической трансформации перед ВСТЭ ($p=0,002$)

Доказано, что уровень фибриногена связан с ГТ у пациентов с ОИИ после тромболизиса

doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.091

doi: 10.1093/qjmed/hcy292

doi: 10.1212/WNL.0000000000004982

Фортелизин показал достоверно более низкое снижение фибриногена в сравнении с Актилизе в исследовании FRIDA-320 Stroke 2015, 46:1314-320

doi: 10.3389/fneur.2021.716020.

Отличия в механизме тромболитического действия Альтеплазы и Фортелизина

2

Ингибирование активной формы тромболитического агента.

Альтеплаза инактивируется в тромбе ферментом PAI (ингибитор активатора плазминогена) и альфа2 – антиплазмином в плазме и выводится печенью. Период полувыведения 5 минут.



Фортелизин ингибируется альфа2 – антиплазмином, но ингибированный комплекс продолжает циркулировать и в присутствии плазмина реактивируется. Период полувыведения 5 минут.



Ингибированный комплекс Фортелизина может реактивироваться в тромбе, что дает, при коротком периоде полувыведения, возможность болюсного введения

3

Болюсное введение



Отличия в механизме тромболитического действия Актилизе и Фортелизина

3

Фортелизин не влияет на проницаемость гематоэнцефалического барьера



Фортелизин в отличие от Актилизе не имеет петлевого домена K2, которым Актилизе взаимодействует с рецептором N-метил-d-аспартат (NMDAR обусловленная нейротоксичность алтеплазы). У Фортелизина отсутствует пальцевой домен F, в Актилизе этот домен обеспечивает проницаемость гематоэнцефалического барьера

4

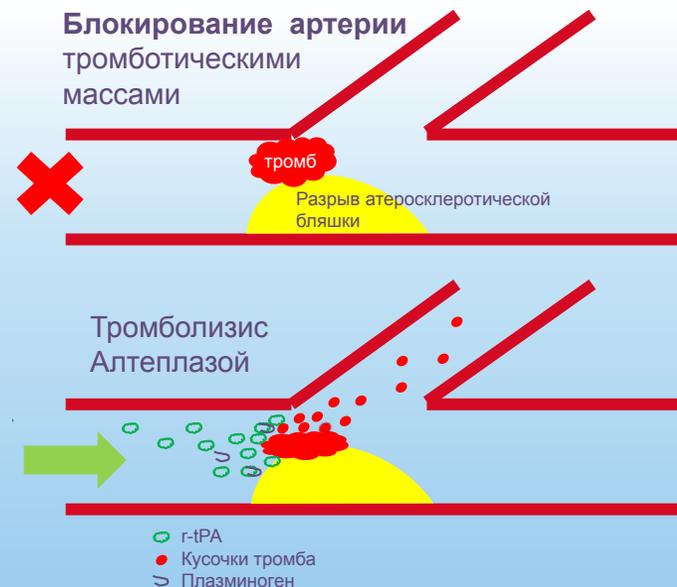
Отсутствие нейротоксического действия



Stroke 2015;46:1:314-320
Lancet Neurol 2021; 20: 721–28

Активация фибрином Альтеплазы может вызывать реокклюзию

Недостатком активации фибрином γ -tPA является фронтоподобный лизис, при котором большая часть γ -tPA связывается с первыми микрометрами фибринового сгустка. Как следствие затрудняется проникновение γ -tPA внутрь сгустка, утрачивается возможность лизиса всего сгустка. Такой неравномерный лизис может **вызывать реокклюзию**.



Фортелизин имеет молекулу, которая меньше молекулы алтеплазы в 4 раза и активируется гамма-плазминогеном и плазмином, что позволяет проникать Фортелизину глубоко в тромб, это свойство увеличивает скорость тромболизиса, а также снижает риск реокклюзии частичками тромба.

Алтеплаза последствия передозировки при ишемическом инсульте

	Низкая дозировка Алтеплазы n=66	Передозировка Алтеплазы n =62	p
Измеренный вес, кг	67.07±11.21	64.39±17.17	0.233
Заявленный вес, кг	64.57±11.50	67.53±13.80	0.192
Геморрагическая трансформация, n (%)	14 (37.8)	27 (62.2)	0.012
NI1	6 (42,9)	8 (34.8)	0.190
NI2	2 (14.3)	1 (3.7)	
PH1	2 (14.3)	12 (44.4)	
PH2	4 (28.6)	6 (22.2)	
Геморрагическая трансформация с клинической прогрессией, n (%)	2 (3.0)	10 (16.1)	0.025

Передозировка алтеплазы связана со значимым увеличением геморрагической трансформации с клинической прогрессией

Алтеплаза последствия использования низкой дозировки при ишемическом инсульте

	Корректная дозировка Алтеплазы n=71	Снижение дозировки Алтеплазы на 10% n=12	P
mRS 0-1	29 (40.8%)	2 (16.7%)	0.195
mRS 0-2	39 (54.9%)	3 (25%)	0.061
Симптомная геморрагическая трансформация	2 (2.8%)	1 (8.3%)	0.378

В данном исследовании более половины не смогли предоставить информацию о своем весе. Пациенты не правильно оценили свой вес в 20,8%, лечащий врач ошибся у 38,2% и в 42,2% ошиблась медсестра. Недооценка веса приводила к худшему исходу терапии – хороший функциональный исход mRS 0-2 балла было только у 25%

Низкие дозы алтеплазы не влияют на безопасность терапии, при этом эффективность снижается

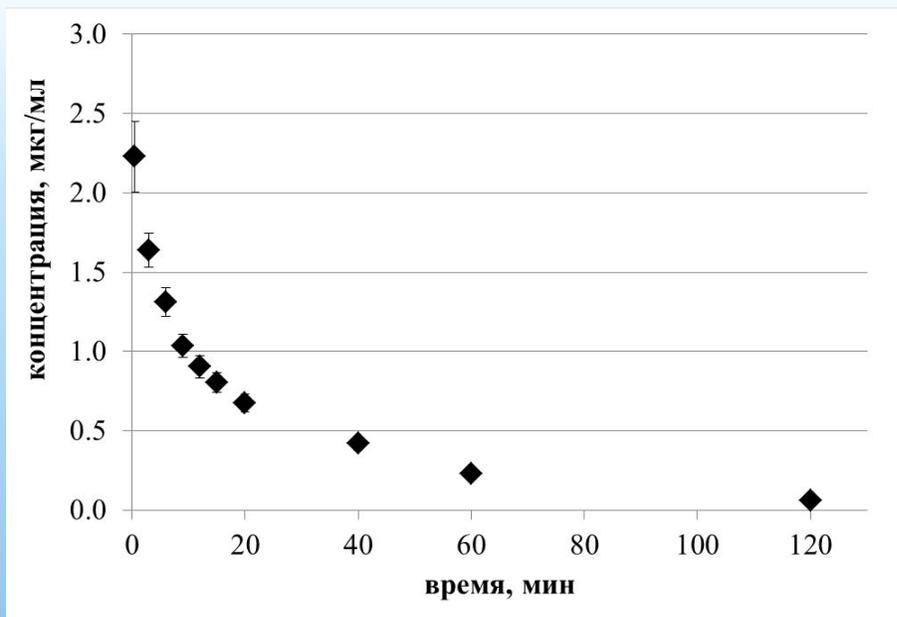
Дозировка 0,5-0,7 мг/кг не снижает риск СГТ 3,33% против 2,23% ($p=0,3$)

Дозировка 0,5-0,7 мг/кг показала низкую эффективность mRS 0-2 балла – 36,67% ($p=0,02$)

Table 3. Main safety and functional outcomes of patients received 0.5–0.7 mg/kg and 0.85– 0.95 mg/kg rt-PA.

Outcome	0.5–0.7 mg/kg	0.85–0.95 mg/kg	Unadjusted analysis*		Adjusted analysis	
			Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
SICH(per SITS-MOST)	2 (3.33)	11 (2.23)	1.51 (0.33–7.00)	0.5954	2.13 (0.42–10.86)	0.3467
SICH (per ECASS II)	2 (3.33)	20 (4.05)	0.82 (0.19–3.59)	0.7892	1.192 (0.26–5.57)	0.8225
SICH (per NINDS)	3 (5.00)	30 (6.07)	0.81 (0.24–2.75)	0.7407	0.98 (0.28–3.43)	0.9793
Mortality at 7 d	4 (6.67)	38 (7.69)	0.86 (0.30–2.49)	0.7771	0.89 (0.30–2.64)	0.8684
Mortality at 3 mo	11 (18.33)	66 (13.36)	1.44 (0.71–2.91)	0.3101	1.30 (0.61–2.75)	0.4238
mRS 0–1 at 3 mo	17 (28.33)	209 (42.31)	0.53 (0.29–0.95)	0.0337	0.56 (0.30–1.04)	0.0754
mRS 0–2 at 3 mo	22 (36.67)	259 (52.43)	0.51 (0.29–0.89)	0.0179	0.51 (0.28–0.91)	0.0204

Фармакокинетика Фортелизина. Период полувыведения препарата.



Период полувыведения **10 мг** (инсульт):
 $t_{1/2\alpha}$ равен $5,11 \pm 0,56$ мин,

Фортелизин ингибируется альфа2 антиплазмином, при этом не активная молекула свободно циркулирует в кровотоке и может повторно реактивироваться при взаимодействии с гамма-плазминогеном и плазмином. Это свойство позволяет вводить препарат болюсно за 10 секунд. Нет необходимости в длительной инфузии.

Стафилокиназа работает очень быстро. Verstraete

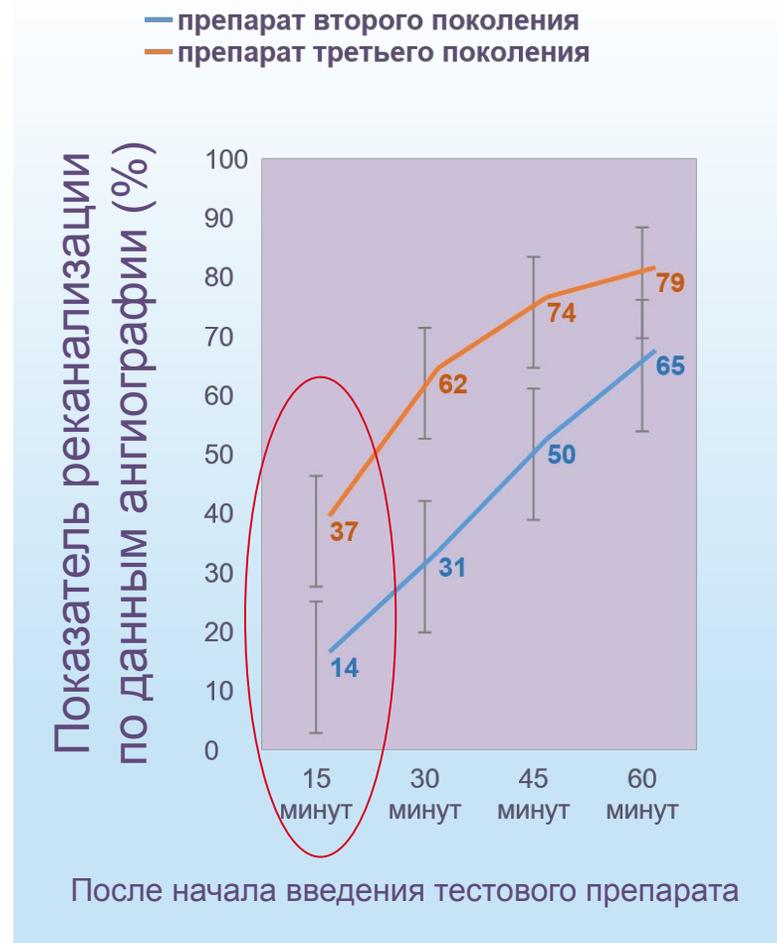
Стафилокиназа относится к **третьему поколению** фибринолитических препаратов, которое характеризуется:

Высокой фибринселективностью

Болюсной дозировкой

Быстрой реперфузией через 15 минут
реканализация происходит у 37% пациентов

Third-Generation Thrombolytic Drugs, Marc Verstraete, MD, PhD, THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 2000;109: e58.



Преимущества Фортелизина при последующей ВСТЭ



Фортелизин в сравнении с Альтеплазой имеет следующие преимущества перед тромбэкстракцией:

Низкий риск кровотечений, тромбэкстракцию можно начинать сразу после введения болюса

Быстрое болюсное введение в течении 10 сек и дозировка, которая не зависит от массы тела

Можно вводить повторно, если возникает такая необходимость



КТ



Болюс
Фортелизин
10 мг



ВСТЭ

РКИ FRIDA STROKE

Публикация в журнале *THE LANCET Neurology*

Авторы публикации: Гусев Е. И.,
Мартынов М. Ю., Шамалов Н. А.,
FRIDA Study Group

Impact Factor журнала The
Lancet Neurology - 44.182.

Первый тромболитический
препарат при ОИИ с
фиксированной дозировкой

FRIDA Study Group

Sergey B Aksentiev MD, Denis S Yunevich MD (Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia); **Andrey M Alashev** MD (Regional Clinical Hospital number 1, Yekaterinburg, Russia); Olga V Androfagina MD (Regional Clinical Hospital, Samara, Russia); Vladimir V Bobkov MD, Ksenia V Choroshavina MD (Regional Clinical Hospital, Tver, Russia); Prof Janna Yu Chefranova MD, Yuriy A Lykov MD (St Iosaf's Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia); Svetlana E Chuprina MD, Andrey A Vorobev MD (Regional Clinical Hospital number 1, Voronezh, Russia); Alexey V Dobrovolskiy MD (Effective Physical Education and Sports research centre, Moscow, Russia); Ulukpan A Elemanov MD (Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia); Sergey A Fedaynin MD (Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia); Prof Vladimir I Gorbachev MD, Ivan V Korobeinikov MD (Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia); Irina V Greshnova MD (Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia); Prof Larisa L Korsunskaya MD, Anastasiya A Nikonova MD (Department of Neurology, NI Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia); Vasily A Kudinov PhD, Rafael I Artyushev (Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia); Vladimir A Kutsenko (National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia); Valentina N Nesterova MD (Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia); Prof Alexey A Nizov MD, Alexey I Girivenko MD (City Clinical Hospital number 11, Ryazan, Russia); Alexey A Orlovsky (National Medical Research Center of Cardiology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia); Prof Eduard A Ponomarev MD (City Clinical Hospital of Emergency number 25, Volgograd, Russia); Dmitriy V Popov MD (City Clinical Hospital number 3, Chelyabinsk, Russia); Prof Sergey A Pribylov MD (Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia); Alexander S Semikhin PhD (Federal State Budget Educational Institution of Higher Education, MIREA—Russian Technological University, Moscow, Russia); Ludmila V Timchenko MD, Olga N Jadan MD (Ochapowski Regional Hospital number 1, Krasnodar, Russia); Sergey A Zakharov MD, Alexander N Chirkov MD (Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia); Natalya V Zhukovskaya MD (Regional Clinical Hospital of the Leningrad Region, St Petersburg, Russia).

THE LANCET
Neurology

ARTICLES | VOLUME 20, ISSUE 9, P721-728, SEPTEMBER 01, 2021

Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4-5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial

Prof Eugene I Gusev, MD · Prof Mikhail Yu Martynov, MD · Prof Alexey A Nikonov, MD ·

Prof Nikolay A Shamalov, MD · Michail P Semenov, PhD · Eugene A Gerasimets, MD · et al. [Show all authors](#) ·

[Show footnotes](#)

Published: September, 2021 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6) · [Check for updates](#)

Lancet Neurol 2021; 20: 721–28

Способ введения препаратов и доза в РКИ FRIDA STROKE

Препарат исследования - Фортелизин®

Дозировка и введение:

10 мг - 2 флакона, внутривенно в виде однократного болюса (в течение 5-10 секунд), вне зависимости от массы тела*.



*Нет ограничений по повторному вводу Фортелизина. Препарат не накапливается в тканях, не оказывает влияния на фибриноген.

Препарат сравнения – Актилизе®

Дозировка и введение:

рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 90 мг. 10% дозы – струйно в течение 1 минуты. 90% дозы – в/в инфузионно – в течение 60 минут (при помощи шприцевого дозатора/инфузомата)

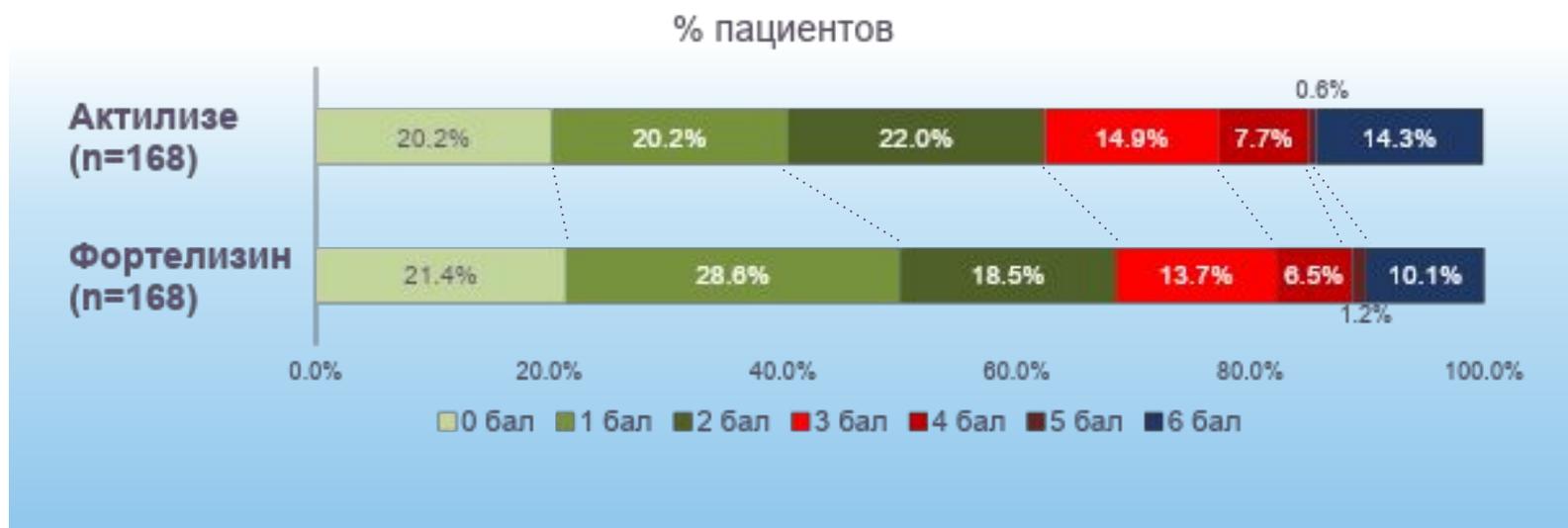


Масса тела (кг)	Общая доза (мг)	Доза струйного введения (мг)	Доза инфузионного введения (мг)
...
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
более 100	90,0	9,0	81,0

Функциональный результат в РКИ ФРИДА

Наивысший приоритет ESO

В группе Фортелизина отличный функциональный исход был у 50% пациентов (mRS 0-1 бал на 90-й день)



Фортелизин в исследовании Фрида показал высокую эффективность, через три месяца хорошая функциональная активность была достигнута у 68,5% пациентов (модифицированная шкала Рэнкин на 90-й день mRS – 0-2 балла)

Критерии безопасности в РКИ ФРИДА

Наивысший
приоритет ESO

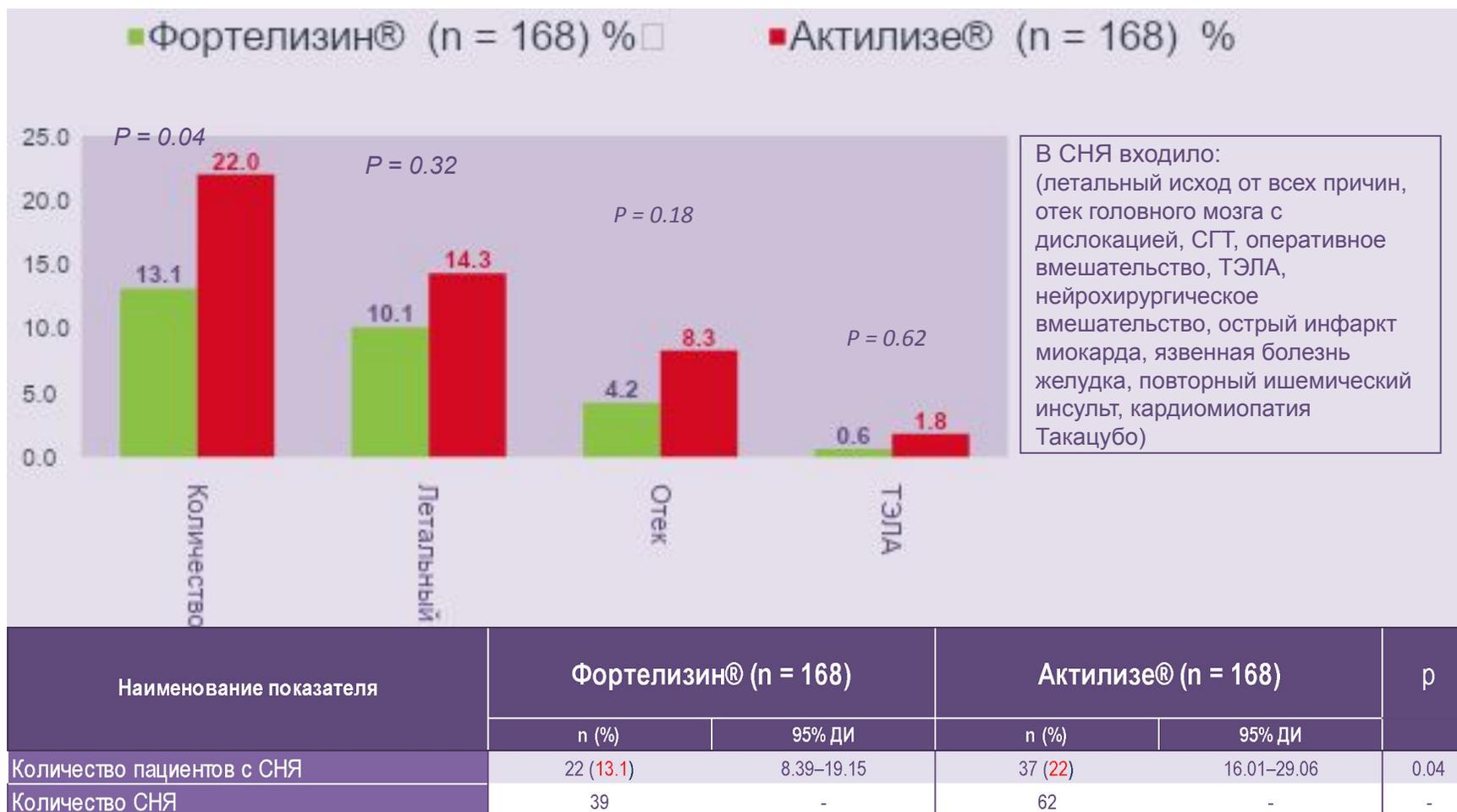
В группе Фортелизина была достигнута низкая летальность – 10,1% и очень низкий риск симптомных геморрагических трансформаций – 3%



Lancet Neurol 2021; 20: 721–28

Фортелизин показал низкую летальность на 90-й день -10,1% и низкий риск симптомной геморрагической трансформации sICH – 3,0% , что говорит о высокой безопасности препарата

Количество СНЯ и пациентов с СНЯ в группах исследования



Выводы клинического исследования ФРИДА

1. Препарат Фортелизин является эффективным и **подтверждает гипотезу «не меньшей эффективности» («non-inferiority»)** по сравнению с препаратом Актилизе.
2. Препарат Фортелизин является безопасным по количеству **смертельных исходов (к 90 дню) от всех причин – 10,1% и симптомной геморрагической трансформации – 3%.**



Применение препарата Фортелизин не требует взвешивания, подключение инфузомата и вводится **однократным болюсом в течении 10 сек в дозе 10 мг** вне зависимости от массы тела.



Показания к тромболизису

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

Противопоказания ТЛТ

- *пациенты старше 80 лет*
- пациенты с повторным инсультом на фоне сахарного диабета
- *пациенты с тяжелым инсультом (оценка по шкале NIHSS >25)*
- пациенты с наличием по данным нейровизуализации гиподенсивной зоны ишемии > 1/3 зоны кровоснабжения СМА

Абсолютные противопоказания к ТЛТ

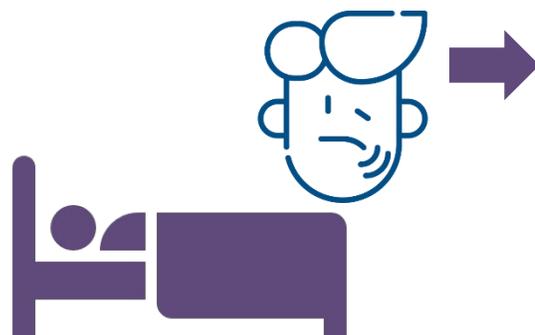
- симптомы заболевания развились более 4,5 часов до прибытия в клинику –
- могут быть рассмотрены интервенционные методы при возникновении симптомов ≤ 6 часов (при определенных условиях до 24ч!)

Инсульт с неизвестным временем начала (WAKE-UP trial)

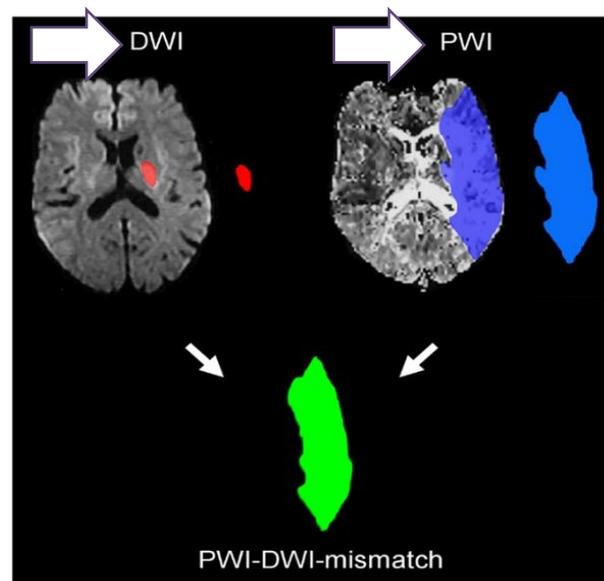
Нет в инструкции по применению к тромболитическим препаратам

Рекомендация ESO

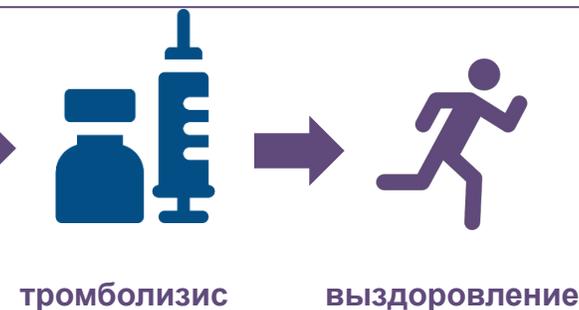
Для пациентов с острым ишемическим инсультом после пробуждения, которые в последний раз наблюдались более чем на 4,5 ч, у которых есть несоответствие на MPT DWI/FLAIR и которым механическая тромбэктомия не показана или не планируется, рекомендуется ТЛТ



Не известное время от начала симптомов
Возраст 18-80
NIHSS < 25
Более 4,5 часов
Инсульт после пробуждения до 15% случаев



На МРТ несоответствие*!



*Небольшое поражение на диффузионно-взвешенной визуализации (DWI) представляет собой ядро инфаркта, в то время как гораздо большая область на карте времени до пика, рассчитанная на основе перфузионной визуализации (PWI), определяет область критически гипоперфузированной ткани. Несоответствие между обоими объемами представляет собой ткань с риском повреждения и, следовательно, ткань-мишень для реперфузионного лечения.

Расширение показаний. Оценка пенумбры по КТ или МРТ (EXTEND trial)

Нет в инструкции по применению к тромболитическим препаратам

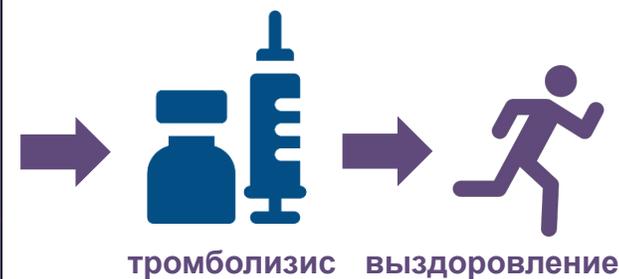
Рекомендация ESO

Для пациентов с ишемическим инсультом длительностью 4,5–9 ч (известное время начала) и с несоответствием ядра/пенумбры КТ перфузии* или МРТ*, и для которых механическая тромбэктомия не показана или не планируется, рекомендуется ТЛТ



- * Ядро менее 70 мл
 - * Несоответствие пенумбра/ядро более 1,2
 - * Пенумбра-ядро в абсолютных цифрах более 10 мл
- Возраст старше 18 лет
NIHSS 4 – 26 б.
Время 4,5 – 9 ч.

Кандидат на ТЛТ!	
КТ	
МРТ	



Абсолютные противопоказания к ТЛТ со стороны неврологического статуса

- Отсутствие измеримого неврологического дефицита
 - *Симптомы САК даже при отсутствии подтверждения на КТ и/или люмбальная пункция менее 7 дней от начала инсульта*
- Кома

Относительные противопоказания к 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.

Шкала NIHSS

Неправильные интерпретация и использование шкалы инсульта NIHSS:

- выполнение ТЛТ у больных в сопоре-коме;
- 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

Относительные противопоказания? к ТЛТ – *со стороны неврологического статуса*

- Малый неврологический дефицит (NIHSS \leq 4) – индивидуальная оценка функциональной значимости дефекта. Если пациент будет ограничен в своей привычной повседневной активности и в выполнении профессиональных обязанностей, следует проводить тромболизис.
- *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*

Относительные противопоказания? к ТЛТ – *со стороны неврологического статуса*

- Значительное улучшение неврологического статуса (по шкале NIHSS >50%) до введения тромболитического препарата.
- *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.*

Относительные противопоказания? – со стороны ЦНС

- *судорожный приступ в дебюте инсульта (класс 2а, уровень доказательности С)*
- *исключение тромболизиса для «псевдоинсульта» - постприступного паралича Тодда*
- *при наличии приступа в дебюте истинного ишемического инсульта индивидуальная оценка возможности ТЛТ.*

Относительные? противопоказания к ТЛТ – со стороны ЦНС

- ВМК 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

Относительные? противопоказания – со стороны ЦНС

- хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге ≤ 3 мес
- *ишемический инсульт ≤ 3 мес*
- Тяжелая ЧМТ ≤ 3 мес в анамнезе

Абсолютные противопоказания к ТЛТ – со стороны КТ

- *Невозможность выполнения КТ*
- КТ-картина геморрагического инсульта
- АВМ, особенно крупная, либо локализованная на стороне ишемии
- Очаг пониженной плотности $\geq 1/3$ зоны кровоснабжения СМА, оценка по шкале ASPECTS < 7 – оценка соотношения «риск-польза», увеличенный риск гемморагических осложнений при статистически незначимом снижении хороших исходов

Абсолютные противопоказания к ТЛТ 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

Сист. АД > 185 мм рт. ст.
или
диаст. АД > 110 мм рт. ст.

- такое АД ассоциировано с повышенным риском геморрагических осложнений и снижением функциональных исходов ТЛТ, если оно сохранялось **в момент введения** тромболитического препарата.
- если необходимый уровень АД может быть достигнут гипотензивной терапией, проведение ТЛТ безопасно.

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.*

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 X 10⁹ /л)*
- *Геморрагический диатез*
- *Коагулопатия (врожденная, иммунная, приобретенная, коагулопатия потребления)*

Абсолютные 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*

Абсолютные??? противопоказания к ТЛТ – оральные антикоагулянты

- **Варфарин** при МНО $>1,7$ (согласно АНА/АSА),
- *при МНО 1,4-1,7 тромболитис 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, апиксабан) при приеме в течение последних 48 часов при нормальной функции почек (при сниженной функции >48 часов) и при увеличении показателей АЧТВ, ТВ, ПВ либо определение анти Ха- фактора. Может быть рассмотрен у пациентов с нормальными показателями коагулограммы, корректном сборе анамнеза, наличии Идаруцизумаба.

Абсолютные противопоказания к ТЛТ

- *Применение нефракционированного гепарина с удлинением АЧТВ – тромболитическая терапия противопоказана*
- низкомолекулярные гепарины (фрагмин, фраксипарин, эноксапарин) в терапевтической дозе в течение 24-36 часов, независимо от показателей АЧТВ, – **тромболитическая терапия противопоказана**. Низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе ≥ 12 часов до развития инсульта – **тромболитическая терапия не противопоказана**

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

Относительные? противопоказания

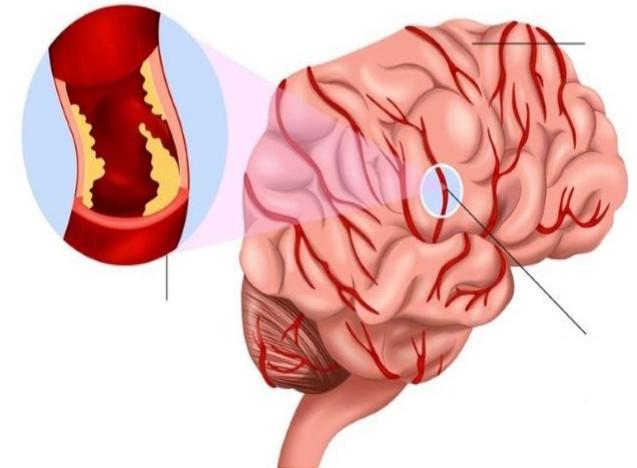
- возраст менее 18 лет (вариант «off label», может вводиться отдельным категориям пациентов, несмотря на утвержденную инструкцию по применению – (класс 3, уровень доказательности C)
- беременность
- роды ≤ 4 нед

Тенденции специфической терапии

- *все большая индивидуализация оценки противопоказаний к тромболитису*
- *сочетание методов внутривенного тромболитиса и эндоваскулярного вмешательства*
- *выполнение эндоваскулярного вмешательства при невозможности ТЛТ в пределах 6 часов от дебюта симптомов.*

Наиболее распространенные осложнения тромболизиса

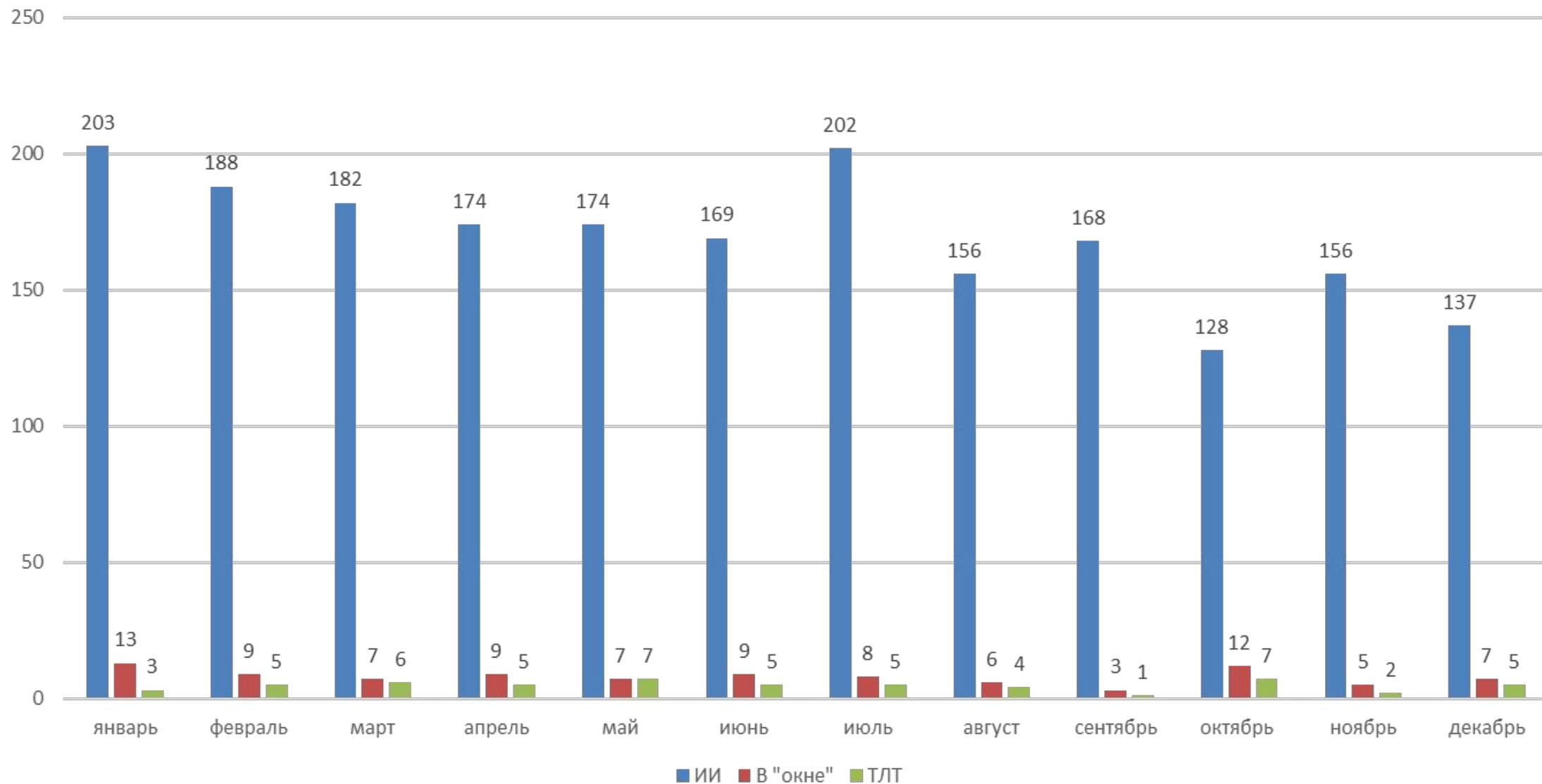
- Геморрагические трансформации ишемического очага (ранние - в первые 24- 36 часов после тромболизиса, поздние)
- *Кровотечения вне очага*
- Аллергические реакции (1-5%)
- *Гипотензия*
- Ретромбоз (10-15%)



Факторы, ассоциированные с высоким риском геморрагических осложнений

- Тяжесть неврологического дефицита
- *Начальные признаки отека мозга*
- Пожилой возраст
- *Сахарный диабет*
- Время от начала симптомов до начала лечения
- *Применение антикоагулянтов*
- Уровень глюкозы крови
- *Уровень систолического АД*

Доставка пациентов в «окне» 2021



Пациент доставлен в «окне» - ТЛТ не проведена

- Высокое АД
- Не собран анамнез
- Пациент без сопровождения и речевыми нарушениями
- Не верно определено время начала заболевания
- Время доставки через 4 часа и позже от начала заболевания
- Неправильная терапия на догоспитальном этапе
- Выявленные противопоказания к ТЛТ

География поступления зима 2021



Обобщение возможностей оптимизации ведения пациентов с ишемическим инсультом



Трудности и проблемы

- Одновременная доставка нескольких пациентов с ОНМК
- Большое количество пациентов, требующих осмотра невролога, с неправильно выставленным диагнозом ОНМК
- ВБН !!!
- Загруженность КТ и МРТ
- Отсутствие мест в ОРИИТ

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

Статья 80 пункт 2 федерального закона РФ от 21 ноября 2011 г. №323 Об основах охраны здоровья граждан в РФ:

Оказание медицинской помощи осуществляется лекарственными препаратами, включенными в перечень ЖНВЛП.

Фортелизин (МНН Рекомбинантный белок содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) **включен в список ЖНВЛП**



Рекомендации терапии ишемического инсульта не утверждены МЗ РФ. Стандарт №1740 от 2012 года устарел. Врачебная комиссия.

Приказ Минздрава России от 29.12.2012 N 1740н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга"

N07XX	Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы		0,4			
		Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота		мл	20	200
		Этилметилгидроксипиридина сукцинат		мг	300	3000
R01AA	Адреномиметики		0,01			
		Фенилэфрин		мг	10	300

4. Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество
Диетическая терапия при заболеваниях нервной системы (стол 12)	0,9	29
Энтеральное питание (ЭП)	0,1	25
Диетическая терапия при заболеваниях нервной системы (стол 12)	0,1	4

<*> Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра.

<***> Международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата.

<****> Средняя суточная доза.

<*****> Средняя курсовая доза.

Примечания:

1. Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата.

2. Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 28.11.2011, N 48, ст. 6724; 25.06.2012, N 26, ст. 3442)).

Допускается применение препаратов, которые не входят стандарт, по решению врачебной комиссии



ПРОТОКОЛ ВРАЧЕБНОЙ КОМИССИИ

Протокол
заседания лечебно-контрольной подкомиссии
врачебной комиссии
Наименование учреждения
по назначению лекарственных средств
(отделение неврологическое для больных с нарушением мозгового
кровообращения БУЗ ВО ВОКБ №1)

№ _____ от _____ 20__ г.

Председатель подкомиссии ВК: **ФИО**

Члены подкомиссии ВК: **ФИО**

ФИО

ФИО

ФИО

ФИО

Секретарь подкомиссии: _____

1. Цель направления на лечебно-контрольную подкомиссию:

Назначение лекарственного препарата в случае отсутствия в стандартах медицинской помощи;

2. МНН (при необходимости торговое наименование) назначаемого лекарственного препарата **ФОРТЕЛИЗИН**.

3. Сведения о пациенте.

Пациент (Ф.И.О., возраст) _____

Диагноз: _____

Представленные материалы: медицинская карта № _____ стационарного больного.

Доводы Консилиума от _____ убедительны.

Заключение:

Лечебно-контрольная подкомиссия врачебной комиссии **Наименование учреждения** **согласна** с назначением лекарственного препарата **ФОРТЕЛИЗИН**, включенного в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, по жизненным показаниям

однократно, внутривенно, в дозе 10 мг в течение 5-10 секунд, пациенту (Ф.И.О.) _____ с целью

выполнения ~~тромболитиса~~.

Председатель подкомиссии ВК: **ФИО**

Члены подкомиссии ВК: **ФИО**

ФИО

ФИО

ФИО

Секретарь подкомиссии: _____

ФИО

Выдержки из инструкции по медицинскому применению Актилизе и Фортелизин



Государственный реестр лекарственных средств

Показатель	Актилизе	Фортелизин
Результаты клинических исследований ОИМ из ИМП	Смертность через 30 дней - 6,3%	30 дневная летальность - 3,7%, большие кровотечения - 0,5%, годовичная летальность - 5,4%, общая летальность - 5,9%
	Внутричерепные кровоизлияния - 5,9%, реальная клиническая практика - 7,3% смертность через 3 мес. - 11,3%. Благоприятный результат терапии - 52,4%	Восстановление по шкале Рэнкин 0-1 балл на 90-й день - 50% Летальность на 90-й день - 10,1%, геморрагические трансформации - 3,0% Применение препарата Фортелизин было эффективным при любой локализации, патогенетическом подтипе (по классификации TOAST) и тяжести ишемического инсульта, в т.ч. у пациентов с инсультом легкой степени тяжести.
Показания	ОИМ 90- мин. режим, 180 мин режим(если терапия начата после 6 часов от начала заболевания)	ОИМ с подъемом сегмента ST (в первые 12 часов после возникновения симптомов заболевания)
	ОИИ Лечение должно начинаться как можно раньше, в течение 4,5 часов после возникновения симптомов инсульта и после исключения внутричерепного кровотечения с помощью соответствующих методов визуализации головного мозга. Эффект лечения зависит от времени его начала, то есть более раннее лечение увеличивает вероятность благоприятного результата	Ишемический инсульт (в первые 4,5 часа после возникновения симптомов заболевания)



В инструкции по применению к Фортелизину, который выпущен до ноября 2020 года вложена инструкция по применению без показания инсульт, чтобы получить актуальную инструкцию необходимо скачать её сайта министерства здравоохранения по ссылке:

https://gds.rosminzdrav.ru/Gds_View_v2.aspx?routingGuid=5b411257-5889-4984-8910-0db06f958983&1e

Инструкция № ЛП-001941, 2020

Также информация есть на сайте РЛС https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_54695.htm

Сравнение тромболитических препаратов зарегистрированных в РФ с показанием: ишемический инсульт

Наименование препарата	Ревелиза®	Актилизе®	Фортелизин®
Фибринселективность (снижение уровня фибриногена в % - низкий риск кровотечений)	37	37	10
Время полувыведения	4-5 мин	4-5 мин	5,77 + 0,72мин
Курсовая доза	0,9 мг/кг (max 90 мг)	0,9 мг/кг (max 90 мг)	10 мг
Однократное болюсное введение	⊗	⊗	✓
Удобное введение (отсутствие дозировки по массе тела)	⊗	⊗	✓
Доказанная эффективность в рандомизированных КИ	⊗	✓	✓
Стоимость терапии (ЖНВЛП, с НДС, руб.)	43 774	50 448	29 898

Time = Brain

Stroke is a medical emergency and time is brain
1.9 million brain cells die each minute after stroke



6 hours
1 hour
10 min.

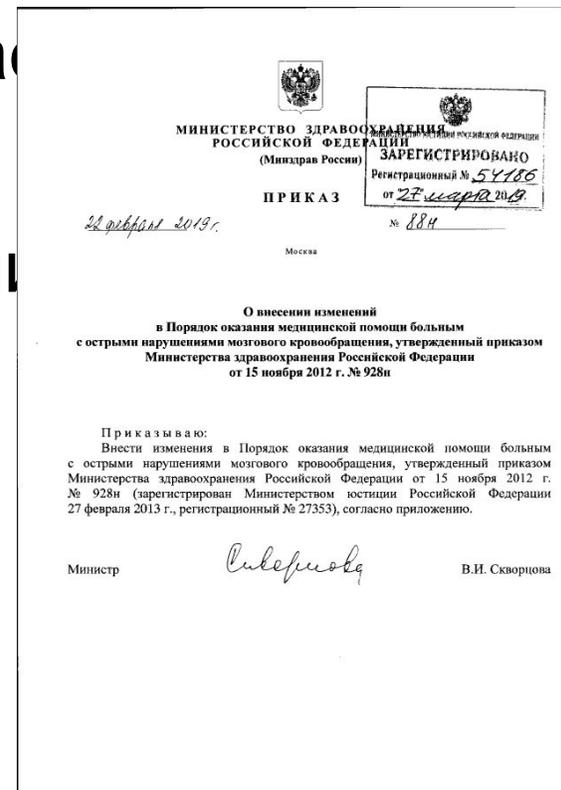
Source: Stroke Alliance for Europe



**Время – определяющий фактор!
1 минута ишемии – гибель 1,9 млн.
нейронов и 12 км проводящих путей**

Приказ от 15 ноября 2012 г. N 928н « Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения»

- Медицинская помощь больным с ОНМК оказывае
- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи;
- специализированной медицинской помощи;
- паллиативной медицинской помощи.

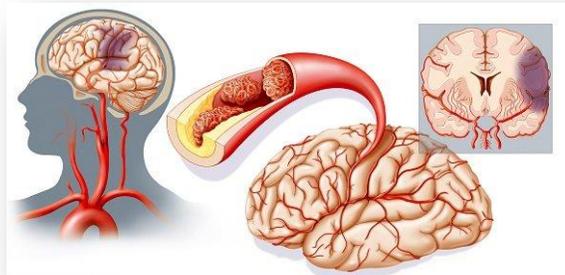
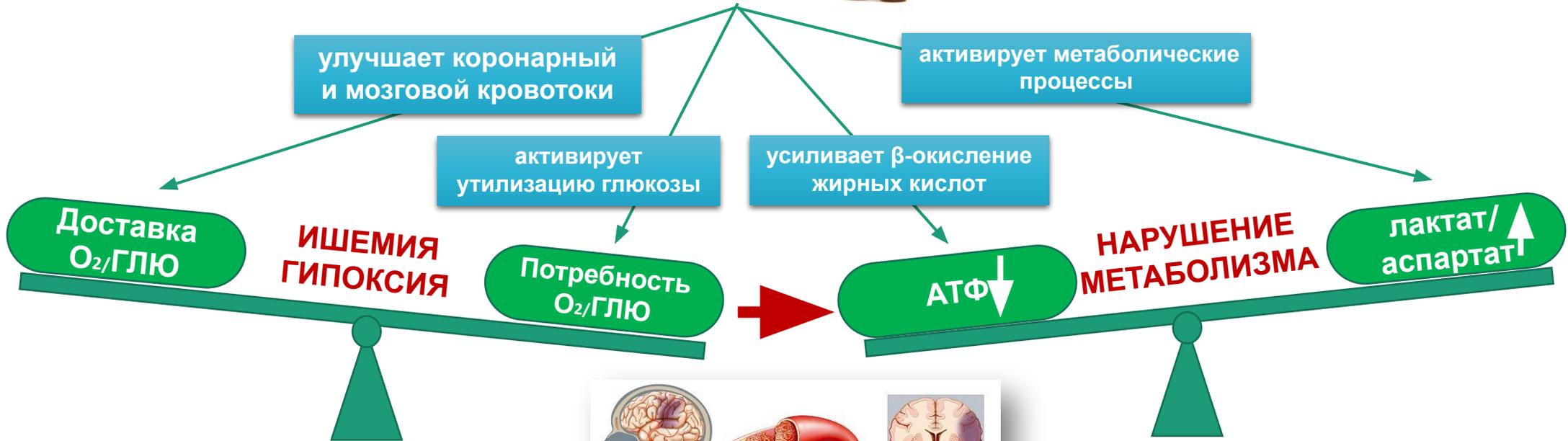


Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи
при инфаркте мозга"

Приложение. Стандарт специализированной медицинской
помощи при инфаркте мозга

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата*(3)	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
N07XX	Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы	Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота	0,4	мл	20	200

Фармакологические эффекты Цитофлавина при гипоксии мозга



Эффективность Цитофлавина в комплексной терапии острого ишемического инсульта



ЦИТОФЛАВИН В ДОЗЕ 20 МЛ/СУТ ПРИВОДИТ К БОЛЕЕ БЫСТРОМУ РЕГРЕССУ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, К БОЛЕЕ ВЫСОКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ И СТЕПЕНИ НЕЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

*И.Э. Сазонов с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 2, 2017

«СТУПЕНЧАТОЕ» НАЗНАЧЕНИЕ ЦИТОФЛАВИНА

10 ДНЕЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНАЯ ФОРМА ПРЕПАРАТА В СУТОЧНЫХ ДОЗАХ,
ПОДОБРАННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
ДАЛЕЕ – ПЕРОРАЛЬНАЯ ФОРМА В ТЕЧЕНИЕ 25 ДНЕЙ,



 20-40 мл
Цитофлавина®
в сутки 10 дней



 10 мл
Цитофлавина®
в сутки 10 дней



2 таблетки
Цитофлавина®
2 раза в сутки
25 дней



Повторный курс
Цитофлавина®
через месяц



*СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!*

