

Ю.Л. Журавков, А.Л. Станишевский, А.А. Королева, М.А. Шпаковская
**ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬТЕПЛАЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРОМБОЛИЗИСА
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МОЗГА**

*Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО “БГМУ”,
УЗ “9-я ГКБ” г. Минск*

В статье приведены методика и оригинальные результаты применения альтеплазы при проведении тромболитической терапии в остром периоде инфаркта мозга.

Ключевые слова: *инфаркт мозга, тромболитическая терапия, альтеплаза*

Y.L. Zhuravkov, A.L. Stanishevskiy, A.A. Koroleva, M.A. Shpakovskaya
**ALTEPLAZA APPLICATION AT CARRYING OUT TROMBOLYSIS IN THE ACUTE
STAGE OF THE CEREBRUM INFARCTION.**

The procedure and the original results of alteplaza application at carrying out thrombolysis in the acute stage of the cerebrum infarction are resulted in the article.

Key words: *cerebrum infarction, thrombolysis, alteplaza*

Инфаркт мозга (ИМ) — заболевание, характеризующееся ишемическим некрозом части головного мозга вследствие критического уменьшения внутримозговой перфузии. Основными механизмами возникновения ишемического ИМ, приводящими к уменьшению объема поступающей крови для мозга, являются спазм артерий и окклюзия (закрытие просвета) сосуда. Закрытие просвета сосудов мозга бывает при сужении сосуда (стенозе) за счет атеросклеротических бляшек, а также в результате тромбоза (образование тромба, сгустка крови в сосуде) и эмболии (занос кусочков тромба в мозговые сосуды с током крови из полостей сердца при фибрилляции предсердий и пороках сердца).

Проблема ишемического ИМ сохраняет чрезвычайно высокую медицинскую и социальную значимость в связи со значительной частотой его развития, высоким процентом инвалидизации и смертности (1, 6). Несмотря на существенные успехи в изучении причин возникновения, механизмов развития и лечения ИМ заболеваемость им остается высокой, а смертность в общей структуре занимает второе-третье место, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим болезням. Кроме того, ИМ является одной из главных причин ограничения жизнедеятельности и занимает первое место среди причин глубокой инвалидизации. Большое значение имеет тот факт, что примерно 25% больных с данным нарушением находятся в трудоспособном возрасте. Он также является второй по распространенности причиной деменции, наиболее частой причиной эпилепсии и депрессии у взрослых (1-4, 6, 7). Эксперты ВОЗ предсказывают, что к 2015 г. вследствие ИМ будет потеряно более 50 млн. человеко-лет «здоровой» жизни во всем мире. Наряду с этим подчеркивается, что до 80% всех смертей от ИМ можно избежать. Новые подходы к лечению ишемического ИМ, прежде всего, включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания с помощью восстановления кровотока в окклюзированном сосуде, что позволяет предотвратить или минимизировать объем и тяжесть поражения головного мозга. Согласно последним рекомендациям Европейской Инициативной группы по проблеме инсульта (*European Stroke Initiative — EUST*) и Американской инсультной Ассоциации тромболитическая терапия (ТЛТ),

проводимая при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (*rt-PA*, альтеплаза), является наиболее эффективным методом реперфузионной терапии при ишемическом ИМ (1, 7, 8). Альтеплаза является гликопротеидом, который активирует превращение плазминогена непосредственно в плазмин. При внутривенном введении препарат остается в системном кровотоке в относительно неактивном состоянии до тех пор, пока не вступит во взаимодействие с фибрином сгустка. Обладая высоким сродством к фибрину, альтеплаза связывается с ним, активизируется и индуцирует превращение плазминогена в плазмин, что приводит к растворению фибринового сгустка. Системное действие на компоненты свертывающей системы крови остается незначительным, в связи с этим не повышается склонность к кровотечению. Альтеплаза имеет короткий период полураспада, составляющий 4,5 минуты, что делает препарат легкоуправляемым и безопасным даже у пациентов старше 70 лет (8).

Целью работы было изучение эффективности применения альтеплазы при тромболитической терапии в остром периоде ИМ.

Материал и методы

С 2008 г. по настоящее время на базе ПИТ ОПСМ УЗ «9-я ГКБ» был проведен 21 тромболитический при инфаркте мозга. Для проведения тромболитической терапии (ТЛТ) использовался допущенный к применению в РБ препарат **актилизе®** (Boehringer Ingelheim) в дозе 0,9 мг/кг (max – 90 мг, 10% – в/в струйно в течение 1 минуты, 90% – в/в капельно в течение 60 мин). Выбор больных для ТЛТ осуществлялся с учетом рекомендованных ESO (*European Stroke Organization*) показаний и противопоказаний (8). Показаниями к ТЛТ являлись наличие ишемического ИМ не более 3 часов от начала развития у больного не старше 80 лет, с уровнем сознания не ниже сопора, при оценке неврологического статуса по шкале инсульта NIHSS (*Национального Института Здоровья*) менее 25 баллов и при отсутствии противопоказаний. Обязательно присутствие родственников (согласие на ТЛТ и анамнез). Противопоказаниями являются наличие признаков внутримозговой гематомы (клинически или по данным компьютерной томографии головного мозга (КТ ГМ), субарахноидального кровоизлияния (на КТ ГМ или клинически), тяжелого ИМ (клинически – бо-

Таблица 1. Сводные данные результатов ТЛТ у больных с ИМ.

Инфаркт мозга	К-во б-х	“+” рез-ты, к-во	“+” рез-ты, %	NIHSS до ТЛТ, баллы	NIHSS после ТЛТ, баллы	ΔNIHSS	Прод. преб. в реан.	К-во осл.	К-во отр. рез.	Ум.
Всего	21	17	80,1	16,4±3,4	8,6±6,1	7,6±3,3*	4,8±1,7	8	4	2
КЭ	7	6	85,7	16,0±3,1*	6,3±5,1*	9,7±3,9	4,9±1,8	3	1	0
АТ	14	11	78,6	16,6±2,9	9,8±5,2	6,8±3,2	4,8±1,6	5	3	2
муж	17	14	82,4	16,2±3,0	8,7±6,5	7,5±3,2	4,8±1,8	8	3	1
жен	4	3	75	17,0±2,5*	8,5±5,1*	8,5±4,0	3,5±2,0	0	1	1
60	11	10	90,1	15,4±3,6*	7,5±4,0*	7,5±3,0	4,5±1,9	4	1	0
> 60	10	7	70	17,5±3,3	9,8±6,3	7,4±4,7	4,9±2,0	4	3	2
2 ч	11	11	100	14,7±2,8*	6,3±3,7*	7,2±3,3	3,9±1,9	5	0	0
> 2 ч	10	6	60	18,2±2,7	10,2±6,4	6,4±6,0	5,0±2,7	3	4	2
20 б NIHSS	18	17	94,4	15,4±2,9*	6,3±3,5*	9,5±2,7	3,7±1,8	6	1	0
> 20 б NIHSS	3	0	0	22,0±1,7	22,7±1,2	0,7±1,1*	8,0±4,6	2	3	2

Примечание: “*”-различия статистически достоверны (P<0,05)

более 25 баллов по шкале NIHSS, на КТ ГМ-гиподенсивная область >1/3 бассейна средней мозговой артерии со сглаженностью рисунка борозд и извилин, судорожный припадок в дебюте ИМ, АД > 185/105 мм.рт.ст., более 3 часов от начала ИМ (или время развития ИМ неизвестно-ИМ во сне). К противопоказаниям также относятся некоторые лабораторные (тромбоциты < 100x10⁹ кл/л, МНО > 1,7, гликемия > 22,5 ммоль/л или < 2,8 ммоль/л) и анамнестические данные (применение гепаринов, варфарина, фенилина в предшествующие ИМ 48 часов, перенесенный ранее ИМ, установленные сахарный диабет и геморрагический диатез, гемо-и тромбофилии, беременность, маточное кровотечение, опухоли мозга и артерио-венозная мальформация, перенесенные в последние 3 месяца ЧМТ, операции, пункции центральных вен, аборты, язвенные кровотечения, произведенная в течение последних 2 недель экстракция зубов и т.д.-всего 48 пунктов (8). В связи с этим контрольная группа больных (без ТЛТ) не выделялась, так как изначально очевидны различия в тяжести ИМ и прогнозе. ТЛТ стрептокиназой при ИМ не разрешена (8).

Для проведения ТЛТ все больные госпитализировались в ПИТ ОПСМ (как минимум на 48 часов). Венозный доступ обеспечивался предпочтительно постановкой периферического катетера, катеризация мочевого пу-

зря, по возможности, не производилась (для минимизации риска геморрагических осложнений). Всем больным обеспечивался полный клинико-лабораторный мониторинг в течение первых суток (в том числе кардиомониторинг и почасовой контроль по шкале NIHSS), по истечении которых выполнялся КТ-контроль ГМ для нейровизуализации эффективности ТЛТ и/или возможных геморрагических осложнений. Эффективность ТЛТ оценивалась по динамике уровня сознания (ШКГ), неврологического статуса NIHSS и КТ ГМ.

Результаты и обсуждение

ТЛТ проведена у 17 мужчин и 4 женщин с ишемическими ИМ, отвечающим критериям ESO, в возрасте от 41 до 77 лет. Результаты ТЛТ представлены в таблице 1. Положительные результаты получены у 17 пациентов (80,1%), отрицательная динамика наблюдалась в 4 случаях (19,9%). После проведения ТЛТ в данной группе 17 больных отмечалась четкая положительная динамика неврологических проявлений: при поступлении средний балл по NIHSS – 15,3±2,7 на седьмые сутки-5,8±3,3 (на 9,5±2,3 балла меньше по сравнению с исходным, p<0,01). У 3 пациентов зарегистрировано практически полное купирование неврологического дефицита, у 6 остался только легкий неврологический дефицит.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность альтеплазы при ТЛТ ИМ и согласуются с

литературными данными (1, 2, 7, 8). В процентном соотношении положительные (“+”) результаты представлены на рис. 1.

Обращает внимание, что наибольшую эффективность ТЛТ альтеплазой демонстрирует при проведении в ранние сроки (< 2 часов) и у пациентов с умеренным неврологическим дефицитом (>20 баллов по NIHSS). Напротив, все отрицательные резуль-

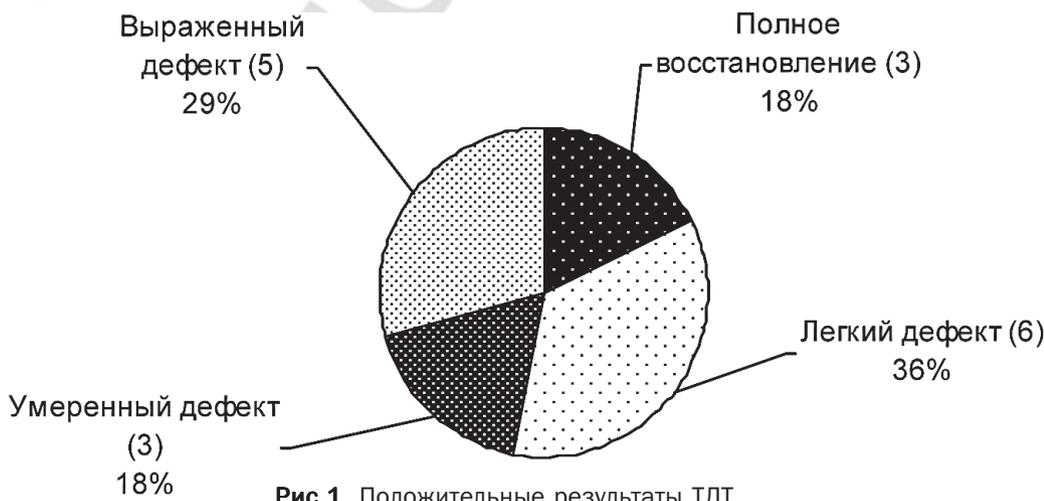


Рис.1. Положительные результаты ТЛТ.

таты (4) получены при проведении ТЛТ позднее 2 часов от начала ИМ, причем 3 из них (в том числе 2 имевших место летальных исхода) наблюдались у лиц старше 60 лет с большим ИМ (>20 баллов по NIHSS). Уточнение в последующем анамнестических данных этих больных у их родственников позволило соотнести эти случаи с наличием повторного ИМ (2 случая) и сахарного диабета, о чем в момент принятия решения о проведении ТЛТ сведений не было. Это лишний раз подтверждает необходимость присутствия родственников для всесторонней оценки показаний и противопоказаний к ТЛТ (8). Гендерных различий при анализе эффективности ТЛТ не обнаружено.

Отдельно остановимся на проблеме геморрагических осложнений ТЛТ. Нами геморрагические осложнения в результате ТЛТ наблюдались у 8 пациентов в виде вторичного геморрагического пропитывания головного мозга (3 случая) и гематурии (6 случаев). Все случаи геморрагического пропитывания мозга были не жизнеугрожающими и не повлияли на исход лечения ИМ. Имевшие место случаи гематурии связаны с постановкой мочевого катетера до проведения ТЛТ (в приемном отделении), и также не оказали какого-либо влияния на положительную динамику состояния пациентов.

Выводы

1. Подтверждена высокая эффективность и необходимость ТЛТ альтеплазой в остром периоде ИМ.
2. Наиболее эффективна ТЛТ при нетяжелом ИМ (клинически менее 20 баллов по NIHSS) при проведении в ранних сроках (до 2 часов), что позволяет предложить более строгие критерии отбора для ТЛТ по сравнении с рекомендациями ESO.
3. Целесообразно исключить перед ТЛТ проведение таких инвазивных манипуляций, как катетеризация центральной вены и мочевого пузыря во избежание ге-

моррагических осложнений.

Литература

1. *European Stroke Initiative: European stroke initiative recommendations for stroke management.* European stroke council, european neurological society and european federation of neurological societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335 – 351.
2. *The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European stroke initiative recommendations for stroke management – update 2003.* *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311 – 337.
3. *Steiner, T. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage-part i: Spontaneous intracerebral haemorrhage.* The european stroke initiative writing committee and the writing committee for the eusi executive committee / T. Steiner [et al.] // *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294 – 316.
4. *Lopez, A. D. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data / A. D. Lopez [et al.] // Lancet* 2006;367:1747 – 1757.
5. *Brainin, M. Acute neurological stroke care in europe: Results of the european stroke care inventory / M. Brainin [et al.] // Eur J Neurol* 2000;7:5 – 10.
6. *Rothwell, P. M. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (oxford vascular study) / P. M. Rothwell [et al.] // Lancet* 2005;366:1773 – 1783.
7. *Sacco, R. L. American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co_sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / R. L. Sacco [et al.] // Stroke* 2006; 37: 577 – 617.
8. *Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками.* ESO, 2008.

Поступила 19.04.2011 г.