

# Опыт системного тромболизиса в лечении пациентов с ишемическим инсультом

*М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, А.А. Никонов*

Значительное число случаев развития острых ишемических нарушений мозгового кровообращения обусловлено атеротромбозом или тромбозом сосудов, питающих головной мозг. Устранение или растворение образовавшегося тромба, вызвавшего закупорку сосуда, представляет собой основную задачу реперфузии. Внутривенная тромболитическая терапия (системный тромболизис) является высокоэффективным методом лечения у определенной группы больных с ишемическим инсультом. В статье представлен обзор клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности внутривенной тромболитической терапии, а также собственный опыт системного тромболизиса в лечении пациентов с ишемическим инсультом.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, системный тромболизис, реперфузия, активатор тканевого плазминогена.

Современная стратегия лечения больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) складывается из так называемой специфической терапии, под которой подразумевают прежде всего те или иные методы реперфузии, мероприятий, определяемых как базисная терапия, а также вторичной профилактики и ранней реабилитации [1–5].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что терапевтическая реперфузия – устранение или растворение тромба, вызвавшего закупорку сосуда головного мозга, – наиболее эффективна в первые минуты/часы развития ишемии мозга, когда большая часть выявляемых при помощи методов нейровизуализации изменений носит обратимый характер, а каскад ишемических изменений находится на своей начальной стадии снижения мозгового кровотока.

В настоящее время разработаны многочисленные способы достижения реперфузии: внутривенное введение фибринолитика – рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (rt-PA) (системный тромболизис), интратерминальное введение тромболитиков непосредственно в место закупорки интракраниального сосуда (селективный тромболизис), использование комбинации системного и селективного тромболизиса (методика “bridging” проведения тромболизиса) и др.

Вместе с тем следует отметить, что внутривенное введение rt-PA (0,9 мг/кг, максимально – 90 мг; 10% дозы бо-

люсно и последующая инфузия в течение 60 мин) в первые 4,5 ч от 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 ИИ [3, 5]. Столь высокий уровень доказательности этого терапевтического метода основан на результатах опубликованных к настоящему времени пяти международных плацебоконтролируемых исследований, нескольких метаанализов и анализа индивидуальных данных, а также данных международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA для лечения острого ИИ [6–15].

Первым крупным исследованием по изучению эффективности применения rt-PA, внушившим оптимизм, явилось международное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ECASS I. Достоверное снижение суммарной частоты смертельных исходов и инвалидизации при лечении rt-PA в сравнении с показателем группы плацебо через 3 мес наблюдения было отмечено у 59,1 и 70,8% больных соответственно ( $p = 0,035$ ). Однако такой показатель, как 30-дневная летальность, был сопоставим между группами rt-PA и плацебо, а частота геморрагической трансформации инфаркта мозга оказалась в 3 раза выше в группе больных, получавших rt-PA, чем в контрольной группе [6].

Почти одновременно с ECASS I были опубликованы результаты североамериканского рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по изучению эффективности применения rt-PA при его внутривенном введении – NINDS. В этом исследовании rt-PA или плацебо назначали больным в первые 3 ч от появления неврологической симптоматики. Исследование включало 2 этапа: на первом этапе первичной конечной точкой являлся полный регресс неврологической симптоматики

II неврологическое отделение Научного центра неврологии РАМН, Москва.

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

**Марина Юрьевна Максимова** – докт. мед. наук, гл. науч. сотр.

**Марк Алексеевич Лоскутников** – канд. мед. наук, врач.

**Алексей Александрович Никонов** – канд. мед. наук, науч. сотр.

(полное “клиническое выздоровление”) или уменьшение неврологических нарушений не менее чем на 4 балла по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения США (NIHSS) в течение первых 24 ч; на втором этапе первичной конечной точкой являлся полный или выраженный регресс неврологических нарушений спустя 3 мес после инсульта. Положительные результаты на первом этапе исследования были достигнуты у 31% пациентов, получавших тромболитическую терапию, и у 20% пациентов группы плацебо, на втором этапе – у 50 и 38% соответственно. Сходные показатели эффективности терапии сохранялись спустя 1 год после инсульта. Несмотря на то что частота развития симптомных внутримозговых кровоизлияний была выше у пациентов, получавших лечение rt-PA (6,4%), чем в группе плацебо (0,6%), такие показатели, как смертность через 3 мес и через 1 год после инсульта, были сходными и даже несколько более высокими в группе плацебо (17 и 20% через 3 мес и 24 и 28% через 1 год в группах rt-PA и плацебо соответственно). Основным выводом исследования NINDS явилось доказательство того, что тромболитическая терапия с помощью rt-PA (0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза 90 мг), вводимого в течение 3 ч после начала инсульта, значительно улучшает исход у пациентов с острым ИИ [7]. Положительные результаты исследования NINDS легли в основу разрешения в 1996 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) внутривенного применения rt-PA для лечения острого ИИ только в первые 3 ч после инсульта и только у больных, отвечающих критериям включения в исследование NINDS.

Проведенные в последующие годы крупные исследования ECASS II и ATLANTIS были направлены на изучение эффективности и безопасности внутривенной тромболитической терапии в более поздние сроки. Целью двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ECASS II было изучение эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA в сравнении с плацебо в остром периоде ИИ в течение 6-часового терапевтического интервала. Первичной конечной точкой исследования был уровень функциональной независимости спустя 90 сут после начала ИИ, достигнутый у 165 пациентов основной группы и у 143 пациентов группы плацебо [8].

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ATLANTIS было посвящено изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA в период от 3 до 5 ч от начала ИИ в сравнении с плацебо. На 90-е сутки 32% пациентов группы плацебо и 34% пациентов, получивших тромболитическую терапию, имели оценку по шкале NIHSS менее 1 балла, показатели смертности были несколько ниже у пациентов группы плацебо и составили 11,0 и 6,9% в основной и контрольной группах соответственно ( $p = 0,09$ ). Процент геморрагических осложнений был также выше в группе rt-PA: симптомные внутримозговые кровоизлияния были зарегистрированы у 7% пациентов группы rt-PA и у 1,1% пациентов группы плацебо, фа-

тальные внутримозговые кровоизлияния – у 3,0 и 0,3% пациентов соответственно. Учитывая такие промежуточные результаты, исследование было прекращено из-за недостаточных доказательств эффективности тромболитика во временном интервале от 3 до 5 ч после ИИ [9].

Таким образом, в результате исследований ECASS II и ATLANTIS не было обнаружено статистически значимого превосходства rt-PA в отношении первичных конечных точек при терапии за пределами первых 3 ч.

В последующие годы было опубликовано несколько крупных метаанализов по вопросам внутривенной тромболитической терапии в ангионеврологии [11]. Особого внимания заслуживает объединенный анализ индивидуальных данных 2799 пациентов, вошедших в исследования NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS (так называемый pooled analysis), который продемонстрировал, что даже в течение 3-часового окна более раннее начало лечения приводит к лучшим результатам. В этом исследовании не было выявлено увеличения смертности (прежде всего вследствие геморрагических осложнений) на фоне тромболитической терапии, начатой во временном интервале от 3,0 до 4,5 ч после инсульта [12].

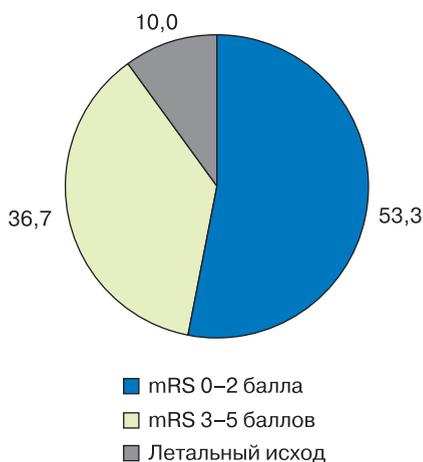
Эти данные стали предпосылкой к проведению международного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ECASS III, целью которого была оценка эффективности и безопасности терапии rt-PA у пациентов с ИИ в терапевтическом окне от 3,0 до 4,5 ч. Положительного эффекта от терапии удалось достичь у 52,4% пациентов, получивших тромболитическую терапию, и у 45,2% пациентов группы плацебо ( $p = 0,04$ ). При этом, несмотря на увеличение частоты симптомных внутримозговых кровоизлияний в группе тромболитической терапии (2,4% по сравнению с 0,2% в группе плацебо,  $p = 0,008$ ), не было выявлено статистически значимых различий в показателях летальности (7,7 и 8,4% в основной и контрольной группах соответственно,  $p = 0,68$ ). Таким образом, главным выводом исследования было заключение об эффективности тромболитической терапии в окне терапевтических возможностей от 3,0 до 4,5 ч [10].

В 2010 г. был опубликован объединенный анализ индивидуальных данных (pooled analysis) 3670 пациентов, вошедших в исследования NINDS, ECASS I–III, ATLANTIS и EPITHET, подтвердивший эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии в окне терапевтических возможностей 0–270 мин (т.е. до 4,5 ч) от начала развития неврологической симптоматики при ИИ [13].

В 2001 г. был создан международный Интернет-регистр назначения rt-PA SITS-MOST. Критериями включения в регистр являлись случаи назначения rt-PA пациентам 18–80 лет в течение первых 3 ч ИИ. В 2007 г. были опубликованы обобщенные данные 6483 пациентов регистра из 285 центров и 14 стран. Частота таких показателей безопасности тромболитической терапии в регистре SITS-MOST, как фатальные геморрагические осложнения и смертность на 90-е сутки, составила 0,3 и 11,0% соответ-



**Рис. 1.** Распределение обследованных пациентов по подтипам ИИ в соответствии с критериями TOAST (абс.).



**Рис. 2.** Функциональные исходы ИИ (количество больных, %).

ственно, что в целом согласуется с данными, полученными в исследовании NINDS. Чрезвычайно важный показатель эффективности тромболитической терапии – уровень функциональной независимости – составил в регистре SITS-MOST 55% [14].

В 2010 г. были опубликованы обобщенные данные 23942 пациентов регистра SITS-MOST, в том числе 21566 пациентов, которым тромболитическая терапия была проведена в течение первых 3 ч ИИ, и 2376 пациентов, пролеченных rt-PA в течение 3,0–4,5 ч после развития ИИ. Частота симптомных и фатальных геморрагических осложнений за период наблюдения 3 мес и показатель летальности на 90-е сутки составили 2 и 12% соответственно как у пациентов, которым тромболитическая терапия была проведена в 3-часовой интервал окна терапевтических возможностей, так и у тех, у которых он был выполнен в сроки 3,0–4,5 ч от разви-

тия неврологической симптоматики. При этом интегративный показатель эффективности тромболитической терапии – уровень функциональной независимости – составил в регистре SITS-MOST 57 и 60% для пациентов, которым была проведена терапия rt-PA в первые 3 ч и в интервале 3,0–4,5 ч соответственно [15].

Мы наблюдали 60 пациентов (18 женщин, 42 мужчины) с острым ИИ, которым согласно международным и отечественным рекомендациям была произведена внутривенная тромболитическая терапия препаратом **алтеплаза (rt-PA, Актилизе)** [3, 5, 16, 17]. Средний возраст обследованных пациентов составил 61 [55; 67] год. Среднее время от момента развития симптоматики до поступления пациентов в стационар (time-to-door) составило 150 [118; 170,5] мин, среднее время от поступления в стационар до начала тромболитической терапии (door-to-needle time) – 40,5 [30; 60] мин. Средняя оценка выраженности неврологической симптоматики при поступлении составила 14 [10; 17] баллов по шкале NIHSS.

Распределение пациентов по патогенетическим подтипам ИИ по критериям TOAST представлено на рис. 1. Среди пролеченных пациентов преобладающее большинство составили больные с кардиоэмболическим инсультом, а также пациенты с атеротромботическим инсультом и инсультом, обусловленным двумя и более потенциальными причинами (атеротромбоз, кардиогенная эмболия, коагулопатия).

Исходы ИИ на фоне тромболитической терапии оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) спустя 3 мес после развития симптоматики. Хорошим исходом ИИ считали достижение пациентом оценки ≤2 баллов по mRS. Как видно на рис. 2, подобного результата удалось добиться у 53,3% пациентов. В целом исходы тромболитической терапии в группе обследованных нами пациентов соответствовали данным международных плацебоконтролируемых исследований, а также данным международного регистра SITS [7, 13, 15].

В основе терапевтического эффекта системного тромболитического лечения лежит достижение реперфузии при применении этого метода лечения ИИ. Так, в метаанализе J.-H. Rha, J.L. Saver (2007) продемонстрировано, что по суммарным данным большинства крупных исследований, посвященных медикаментозной реперфузионной терапии, хорошее восстановление утраченных функций спустя 3 мес после инсульта отмечалось у 58,1% больных, у которых была достигнута реканализация, и только у 24,8% пациентов, у которых реперфузии не произошло, а частота смертельных исходов составила в среднем 14,4% у пациентов с успешной реканализацией по сравнению с 41,6% у пациентов, у которых реперфузии не состоялось [18]. Частота реканализации при проведении тромболитической терапии составляет 43–71%, при этом процент случаев полного восстановления кровотока убывает в ряду: внутриартериальный тромболитический плюс механическая экстракция тромба; комбинация внутривенного и внутриартериального тром-

болизиса; внутриартериальный тромболитизис; внутривенный тромболитизис [18].

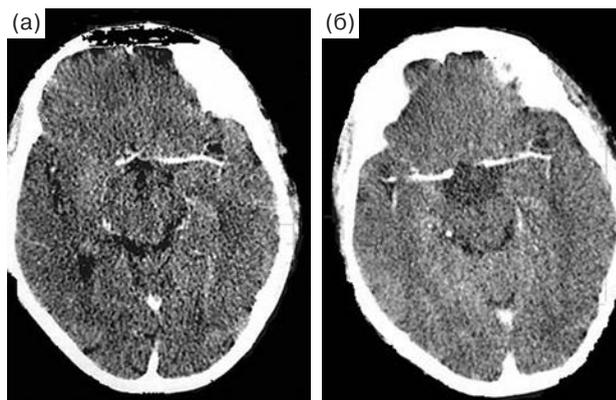
Нами также был оценен процент rekanализации на фоне тромболитической терапии с помощью компьютерной томографической (КТ) или магнитно-резонансной ангиографии до и непосредственно после проведения тромболитизиса (рис. 3).

Полное восстановление кровотока по данным ангионейровизуализации (реканализация) отмечалось у 31 пациента (51,7%). Был проанализирован функциональный исход у пациентов в зависимости от того, была или нет достигнута rekanализация (рис. 4). Как видно на рисунке, rekanализация была ассоциирована с бóльшим процентом пациентов с хорошим функциональным исходом (45,2% по сравнению с 14,3% пациентов, у которых rekanализации достичь не удалось,  $p < 0,05$ ), а также с меньшим процентом летальных исходов по сравнению с таковым среди больных, у которых не было зарегистрировано восстановление кровотока (9,6 и 21,4% соответственно,  $p < 0,05$ ).

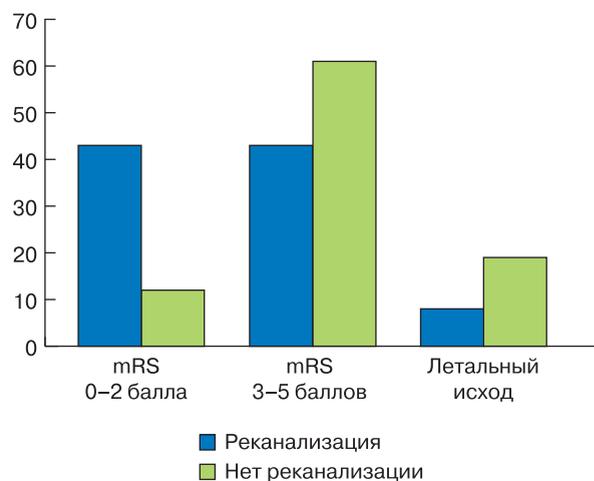
Вместе с тем применение тромболитизиса, как и любого другого вида специфического лечения ИИ, имеет ряд ограничений и связано с определенным риском осложнений. Основными осложнениями тромболитической терапии являются внутримозговые кровоизлияния, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, из геморроидальных узлов, аллергические реакции.

Одним из наиболее тяжелых осложнений тромболитической терапии являются внутримозговые кровоизлияния, как симптомные, так и фатальные. Симптомные внутрочерепные кровоизлияния включают кровотечение в зону инфаркта или новое кровотечение в другую анатомическую область или окружающие ткани. На каждые 17 пролеченных тромболитиками больных наблюдается 1 случай внутрочерепного кровоизлияния, или 4-кратное увеличение частоты его развития по сравнению с контролем. Следует отметить, что частота развития внутримозговых геморрагий благодаря созданию современных тромболитиков снизилась с 10–56 до 6% [19].

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга на фоне тромболитической терапии априори связана с достижением rekanализации и обусловлена реперфузионным повреждением мозга вследствие поступления крови в зону ишемии. В большинстве случаев геморрагическая трансформация инфаркта мозга представлена петехиальным пропитыванием, однако в 16% случаев это малые, а в 8% – большие гематомы. При этом умеренная выраженность геморрагической трансформации инфаркта мозга по типу диапедезного пропитывания является маркером реперфузии и, как правило, ассоциируется с хорошим клиническим исходом, в то время как паренхиматозное кровоизлияние – признак замедленной реперфузии и, соответственно, увеличенной области ишемического повреждения мозга, сопровождающегося ухудшением состояния больного [20]. Так, по нашим данным, геморрагическая трансформация по типу единичных или сливающихся петехи



**Рис. 3.** Реканализация средней мозговой артерии (СМА) на фоне тромболитической терапии по данным КТ-ангиографии интракраниальных артерий. а – КТ-признаки окклюзии правой СМА в сегменте М1 до тромболитизиса; б – КТ-признаки восстановления кровотока по сегменту М1 правой СМА после тромболитизиса.



**Рис. 4.** Функциональные исходы в зависимости от достижения полного восстановления кровотока по данным ангионейровизуализации (количество больных, %).

хий была отмечена у 15 (25%) из 60 пациентов, при этом у 12 (80%) из них удалось достичь хорошего функционального исхода спустя 3 мес. Количество симптомных, в том числе фатальных, внутримозговых гематом составило 10%.

M.G. Lansberg et al. (2007) выделяют следующие возможные факторы, связанные с повышенным риском осложнений в виде внутрочерепных кровоизлияний после использования rt-PA: повышенный уровень глюкозы, сахарный диабет в анамнезе, выраженные симптомы инсульта, пожилой возраст, длительный промежуток времени до лечения, предшествующий прием ацетилсалициловой кислоты, застойная сердечная недостаточность в анамнезе, недостаточная активность ингибитора активатора плазминогена, нарушение протокола проведения системного тромболитизиса [21].

Суммируя всё изложенное, можно отметить, что тромболитическая терапия является высокоэффективным мето-

дом лечения у определенной группы больных с ИИ. Вместе с тем следует подчеркнуть, что реальная частота использования этого лечебного метода в среднем не превышает 5–7%, а в России составляет лишь 2,2% [22]. Несомненно, организационная работа по созданию сети сосудистых центров, а также методическая отработка данного способа лечения инсульта на местах, включающая четкое соблюдение всех показаний и противопоказаний к проведению тромболитической терапии, сокращение показателя door-to-needle time (время от момента поступления пациента в стационар до начала проведения системного тромболиза), в перспективе будут способствовать увеличению количества случаев успешного тромболиза в нашей стране.

### Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2008.
2. Суслина З.А. и др. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009.
3. Adams H. et al. // Stroke. 2007. V. 38. P. 1655.
4. Furie K.L. et al. // Stroke. 2011. V. 42. P. 227.
5. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, 2008/2009 // <http://www.eso-stroke.org/recommendations.php?cid=9&sid=1>
6. Hacke W. et al.; ECASS Study Group // JAMA. 1995. V. 274. P. 1017.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. P. 1581.
8. Hacke W. et al. // Lancet. 1998. V. 352. P. 1245.
9. Clark W.M. // JAMA. 1999. V. 282. P. 2019.
10. Hacke W. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1317.
11. Wardlaw J.M. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 3. CD000213.
12. Hacke W. et al. // Lancet. 2004. V. 363. P. 768.
13. Lees K.R. et al. // Lancet. 2010. V. 375. P. 1695.
14. Wahlgren N. et al. // Lancet. 2007. V. 369. P. 275.
15. Ahmed N. et al. // Lancet Neurology. 2010. V. 9. P. 866.
16. Домашенко М.А. и др. // Фарматека. 2009. № 7. С. 38.
17. Домашенко М.А. и др. Способ определения показаний для проведения внутривенной тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта. Патент на изобретение № 2444990 (зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.03.2012).
18. Rha J.-H., Saver J.L. // Stroke. 2007. V. 38. P. 967.
19. Wardlaw C., Wardlaw J. // Br. Med. J. 2003. V. 326. P. 233.
20. Molina C.A. et al. // Stroke. 2002. V. 33. P. 1551.
21. Lansberg M.G. et al. // Stroke. 2007. V. 38. P. 2275.
22. Skvortsova V.I. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2011. V. 31. Suppl. 2. P. 48. ●



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

**Подписной индекс 81610**



## Читайте “Нервы” – приложение к журналу “Нервные болезни”

Выпускается издательством “Атмосфера” при научной поддержке  
НЦ неврологии РАМН и 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова  
(гл. ред. – проф. С.Н. Иллариошкин, зам. гл. ред. – проф. В.А. Парфенов).

Издание предназначено для врачей, проводящих занятия в школах для пациентов с неврологическими и кардионеврологическими расстройствами, среднего медицинского персонала, неврологов, кардионеврологов, кардиологов, терапевтов.