

# Системный медикаментозный тромболизис в острейшем периоде ишемического инсульта

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, Б.А. Кистенев, Р.Н. Коновалов,

В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова, З.А. Суслина

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Стратегическим направлением в лечении острых нарушений мозгового кровообращения, развившихся на фоне тромбозов и эмболий внутримозговых сосудов, является восстановление (реперфузия) нарушенного кровотока в зоне ишемии – тромболизис. Современные методы нейровизуализации (КТ- и МР-ангиография, диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ, КТ-перфузия) играют ключевую роль в принятии решения о медикаментозном тромболизисе, поскольку они позволяют объективизировать окклюзию артерии, приведшую к развитию острого инсульта, достигнутую в процессе тромболизиса реканализацию, а также динамику состояния кровотока и метаболизма в соответствующих отделах мозга. Приведенные в качестве иллюстрации клинические наблюдения демонстрируют высокую эффективность тромболитической терапии в острейшем периоде ишемического инсульта при условии абсолютного соблюдения показаний и противопоказаний для данного вида лечения. Ведение пациента в течение острого периода инсульта должно быть основано на данных доказательной медицины и опираться на адекватный диагностический алгоритм применения инструментальных методов исследования.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, тромболизис, нейровизуализация.

**Р**азработка проблем интенсивной терапии ишемического инсульта (ИИ), а также способов уменьшения величины инфаркта мозга и улучшения исхода ИИ, стали приоритетным направлением современной ангионеврологии.

Развитие острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) в значительном числе случаев связывают с атеротромбозом и тромбоемболией сосудов, питающих мозг [1]. Стратегическим направлением в лечении острых тромбозов и эмболий является восстановление нарушенного кровотока в зоне ишемии, т.е. реперфузия – *тромболизис*.

В настоящее время неврологи располагают данными многочисленных исследований о возможных положительных и отрицательных результатах тромболизиса, назначаемого в остром периоде ИИ. Несмотря на имевшее место при использовании тромболизиса повышение общей смертности – как ранней, так и в течение всего периода наблюдения (30 дополнительных смертельных исходов на 1000 леченых больных), в целом тромболизис снижает важный с клинической точки зрения суммарный уровень смертности и инвалидности (необходимо лечить 1000 больных для предотвращения 70 случаев смерти или инвалидности) [11, 15]. Повышение ранней смертности обусловлено в основном геморрагической трансформацией инфаркта мозга. Во всех проведенных исследованиях тромболизис повышал частоту развития внутричерепных кровоизлияний с неврологической симптоматикой почти в 4 раза, а частоту смертельных внутричерепных кровоизлияний – почти в 5 раз, что было связано и с увеличением дозы тромболитика, и с одновременным назначением антикоагулянтов [11, 12]. Существует мнение о том, что

выявление с помощью компьютерной томографии (КТ) свежих инфарктов мозга до начала терапии повышает риск развития внутричерепных кровоизлияний и смертельных исходов после проведения тромболизиса [9].

Применение новейших высокоинформативных технологий визуализации мозга значительно улучшило прижизненную диагностику ишемических НМК и патологических изменений в церебральных сосудах. В зависимости от соотношения размеров зоны повреждения мозга по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) и МРТ-перфузии предложены возможные варианты оптимизации терапевтических вмешательств в первые часы ИИ. Реперфузия является наиболее эффективной в случаях преобладания зоны перфузионных изменений (по данным МРТ-перфузии) над повреждением по данным ДВ-МРТ. В других случаях данный вид вмешательства может быть не только безрезультатным, но и привести к драматическим последствиям. При отсутствии потенциально жизнеспособной ткани мозга в зоне ишемии (очаг повреждения по данным ДВ-МРТ больше или равен зоне перфузионных изменений; зона повреждения определяется только по данным ДВ-МРТ) терапевтические возможности должны быть сосредоточены на нейропротекции, обеспечивающей поддержание метаболизма ткани мозга на уровне, достаточном для защиты ее от структурных повреждений [3, 10].

Временной интервал от начала ИИ, по прошествии которого тромболизис становится неэффективным (или слишком опасным), окончательно не определен. В течение первых 3 часов от начала ИИ рассматривают возможность проведения тромболитической терапии с целью уменьше-

ния степени неврологических нарушений (уровень доказательности А); тромболитическая терапия в первые 90 мин еще более эффективна [5, 6]. Хотя тромболитическая терапия является также эффективной в течение 4,5–6 часов от начала инсульта, ее проведение за пределами трехчасового "терапевтического окна" сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений и в настоящее время практикуется исключительно в рамках клинических исследований. В среднем тромболитическая терапия позволяет увеличить количество благоприятных исходов ИИ (полное функциональное восстановление – оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0–1 балл) с 35 до 55% [11, 13, 15].

В исследовании NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) тканевой активатор плазминогена (в дозе 0,9 мг/кг, максимальная доза – 90 мг) или плацебо назначали больным в течение первых 3 часов от появления неврологической симптоматики (начала ИИ) [11]. Исследование включало 2 этапа: на первом первичной конечной точкой был полный регресс неврологической симптоматики (полное "клиническое выздоровление") или уменьшение неврологических нарушений не менее чем на 4 балла по шкале NIHSS в течение первых 24 часов; на втором этапе первичной конечной точкой являлся полный или выраженный регресс неврологических нарушений спустя 3 месяца после инсульта. Положительные результаты на первом этапе исследования были получены у 31% пациентов, получавших тромболитическую терапию, и у 20% больных группы плацебо. На втором этапе исследования положительные результаты были достигнуты у 50% пациентов, получавших тромболитическую терапию, по сравнению с 38% группы плацебо. Сходные показатели эффективности терапии сохранялись спустя один год после инсульта. Несмотря на то, что частота развития симптомных внутримозговых кровоизлияний была выше у пациентов, получавших лечение рекомбинантным активатором плазминогена rt-PA (6,4% по сравнению с 0,6% в группе плацебо), такие показатели, как смертность через 3 месяца и через один год после инсульта, были сходными и даже несколько более высокими в группе плацебо (в группе rt-PA и плацебо – соответственно 17% и 20% через 3 месяца; 24% и 28% через 1 год). При этом было отмечено достоверное снижение суммарного уровня смертности и инвалидности и недостоверное – смертности за весь период наблюдения у пациентов, получавших тромболитическую терапию [11, 14].

В 1996 году Комиссия США по контролю за продовольствием и лекарственными препаратами (FDA) разрешила внутривенное применение rt-PA для лечения острого ИИ только в первые 3 часа после инсульта и только у больных, отвечающих критериям включения в исследование NINDS. Однако тот факт, что в указанном исследовании лечение начиналось в первые 3 часа после инсульта – это лишь одно из возможных объяснений полученных позитивных результатов. Другими причинами могут быть: включение в исследование больных с более "легкими" инсультами; строгий отказ от применения антикоагулянтов в первые 24 часа после начала лечения rt-PA; использование более низких доз препарата, чем в других проведенных исследованиях; тщательный контроль за артериальным давлением (АД) во время инфузии тромболитика [2, 14].

При включении в анализ всех больных, рандомизированных в первые 6 часов после инсульта, также получено некоторое (хотя и статистически недостоверное) снижение показателей смертности и инвалидности от ИИ, полной функцио-

нальной зависимости и тяжести ИИ. Таким образом, временное "окно" после инсульта, в течение которого тромболитическая терапия дает положительный результат, потенциально может даже превысить 6 часов. Тем не менее должны произойти значительные изменения в реальной клинической практике, прежде чем срочная госпитализация больного, проведение ему КТ и начало тромболитической терапии в первые 3 часа после инсульта станут нормой [14]. При проведении исследования NINDS потребовалось около 6 лет, чтобы отобрать 324 больных в 45 центрах (т.е. примерно по 3 больных в каждом центре ежегодно), но даже в нем были представлены далеко не все подтипы инсультов, что отражает трудности проведения ранней тромболитической терапии при существующем уровне возможностей клинической медицины [11].

В 2007 году Американской ассоциацией кардиологов были приняты детальные рекомендации [2] по проведению тромболитической терапии, основанные на анализе многоцентровых исследований [4–8, 11, 13] (табл. 1). При строгом соблюдении этих условий может быть достигнут четкий клинический эффект.

Следует особо подчеркнуть, что современные методы нейровизуализации (КТ- и МР-ангиография, КТ-перфузия) с минимальным риском для больного позволяют объективизировать как окклюзию артерии, приведшую к развитию острого НМК, так и достигнутую в процессе тромболитической терапии реканализацию. Наш многолетний опыт подтверждает

таблица 1: Рекомендации Американской ассоциации кардиологов 2007 года по проведению системного (внутривенного) тромболитического [11]

- Развитие неврологической симптоматики не более чем за 3 часа до начала терапии.
- Обязательное проведение КТ головы для исключения геморрагического инсульта, а также обширного ишемического повреждения (очаг пониженной плотности более 1/3 полушария большого мозга) с признаками выраженного отека мозга, что значительно увеличивает риск геморрагических осложнений и является фактором, лимитирующим применение тромболитической терапии.
- Клинические критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии:
  - малая или быстро исчезающая неврологическая симптоматика (сумма баллов по NIHSS < 5)
  - выраженные неврологические нарушения (сумма баллов по NIHSS > 20)
  - судорожный приступ в дебюте заболевания
  - наличие в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или геморрагического диатеза (содержание тромбоцитов в крови менее 100 000 в 1 мкл)
  - повышение АД выше 185/110 мм рт. ст.
  - желудочно-кишечное кровотечение менее чем за 21 сутки до тромболитической терапии
  - гематурия давностью менее чем 21 сутки до тромболитической терапии
  - инфаркт мозга или черепно-мозговая травма давностью менее 3 месяцев до тромболитической терапии
  - хирургическое вмешательство или травма (за исключением травмы головы) за 14 дней до тромболитической терапии
  - инфаркт миокарда давностью менее 3 месяцев до тромболитической терапии
  - субарахноидальное кровоизлияние
  - наличие признаков активного кровотечения или травмы (перелома) при осмотре пациента
  - лечение гепарином в период менее 48 часов до тромболитической терапии с повышением АЧТВ
  - пункция артерии в месте, в котором невозможна компрессия артерии, за 7 суток до тромболитической терапии.
- Лабораторные критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии:
  - 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 50 или более 400 мг/дл (менее 2,75 или более 22 ммоль/л).

решающее значение методов компьютерной нейро- и ангиовизуализации в ведении пациентов, подвергающихся медикаментозному тромболизису в острейшем периоде ИИ. В качестве иллюстрации приводим несколько недавних и наиболее показательных собственных наблюдений.

### Клинические описания

*Пациент Б.*, 54 лет, заболел остро, 14.11.2007 г. в 10.30, когда внезапно возникла слабость в левой руке и ноге, появилась асимметрия лица. Службой скорой медицинской помощи с подозрением на острое НМК доставлен в Научный центр неврологии РАМН в этот же день в 11.59 (спустя 1 час 29 минут после развития неврологической симптоматики).

*При поступлении* (осмотр в приемном покое): состояние тяжелое. Температура тела 36,7°С. Пульс 72 удара в 1 минуту, ритм правильный; АД 140/80 мм рт. ст. В легких дыхания жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Тазовые функции не контролирует.

*Неврологический статус.* Больной оглушен; менингеальных симптомов нет. Насильственный поворот головы и глаз вправо. Глазные щели и зрачки равные, фотореакции живые. Создается впечатление о левосторонней гомонимной гемианопсии. Грубый парез нижней мимической мускулатуры слева. Парез мягкого неба слева, дисфагия при глотании твердой пищи. Девиация языка влево; дизартрия. Левосторонний гемипарез со значительным снижением силы в руке и в меньшей степени – в ноге. Легкое повышение мышечного тонуса по спастическому типу в левых конечностях. Периаральные и глубокие сухожильные рефлексы оживлены, S>D; рефлекс Бабинского слева. Левосторонняя гемигипалгезия. Игнорирование левой половины пространства. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 13 баллов. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина – 4 балла.

Первым этапом инструментального обследования пациента явилось проведение МРТ головного мозга в режимах ДВ-МРТ и T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) (рис. 1). При МРТ в режиме T2-ВИ изменений МР-сигнала выявлено не было. В режиме ДВ-МРТ в правом полушарии большого мозга определялся очаг измененного МР-сигнала. Полученные данные характерны для первых часов ишемического инсульта.

На следующем этапе обследования пациенту была произведена КТ головного мозга (рис. 2) и КТ-перфузия (рис. 3).

По данным КТ признаков внутримозгового кровоизлияния и инфаркта мозга выявлено не было, однако определялись косвенные признаки ишемии мозга: сглаженность борозд, а также снижение дифференцировки серого и белого вещества в теменной и затылочной долях правого полушария большого мозга. При КТ-перфузии (рис. 3) в правом полушарии большого мозга как в белом, так и в сером веществе височной, затылочной и теменной долей с распространением на базальные ядра определялась область отсутствия перфузии (на рисунке выполнена красным цветом), окруженная зоной гипоперфузии (на рисунке выполнена зеленым цветом).

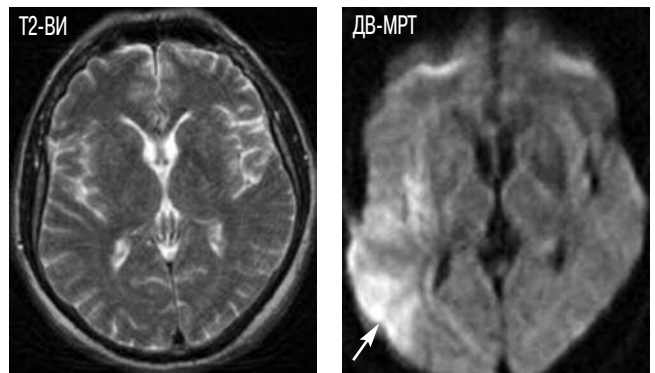


рис. 1: МРТ головного мозга пациента Б. (спустя 1 час 42 мин от момента развития неврологической симптоматики). Область острой ишемии вещества мозга (стрелка) визуализируется с помощью режима МРТ-диффузии (ДВ-МРТ)

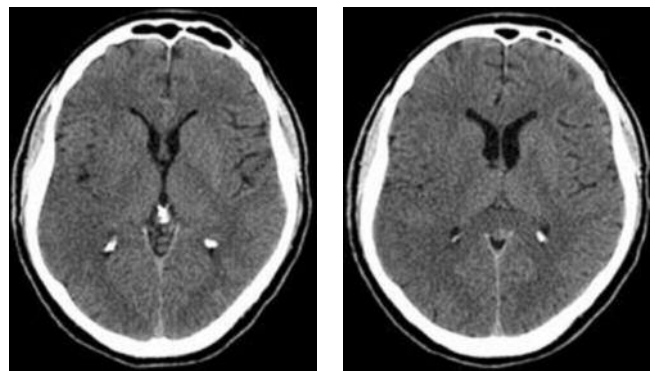


рис. 2: КТ головного мозга пациента Б. (спустя 2 часа 06 мин от момента развития неврологической симптоматики)

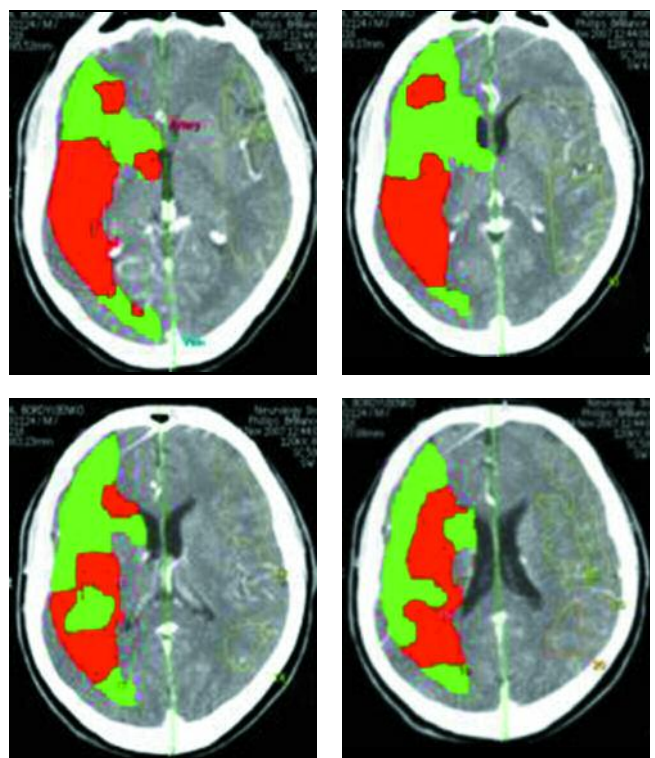


рис. 3: КТ-перфузия головного мозга пациента Б. (спустя 2 часа 14 мин от момента появления неврологической симптоматики)

Учитывая клиническую картину заболевания, анамнестические сведения (острое развитие очаговой неврологической симптоматики при отсутствии указаний на инфекцию, черепно-мозговую травму), данные нейровизуализации (верифицированный очаг ишемического повреждения в правом полушарии большого мозга при ДВ-МРТ, отсутствие признаков инфаркта по данным КТ и МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ, область отсутствия перфузии с окружающей ее зоной гипоперфузии в зоне кровоснабжения правой средней мозговой артерии по данным КТ-перфузии), сроки инсульта (2 часа 35 минут от момента развития неврологической симптоматики), а также отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической терапии, пациенту в условиях блока интенсивной терапии отделения острых нарушений мозгового кровообращения Научного центра неврологии РАМН 14.11.07 г. в 13.05 проведен **системный тромболитизис** с использованием rt-PA (актилизе) из расчета 0,9 мг/кг веса тела. 10% препарата введено внутривенно струйно в течение 1 мин, оставшиеся 90% дозы – в течение 60 мин внутривенно капельно.

Во время введения rt-PA пациенту было проведено дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ) и транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС). При ДС МАГ в устье правой внутренней сонной артерии по задней стенке определялась гетерогенная атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет сосуда на 25%. Структурных изменений в левой внутренней сонной артерии выявлено не было. При ТКДС определялся очень низкий кровоток в правой средней мозговой артерии

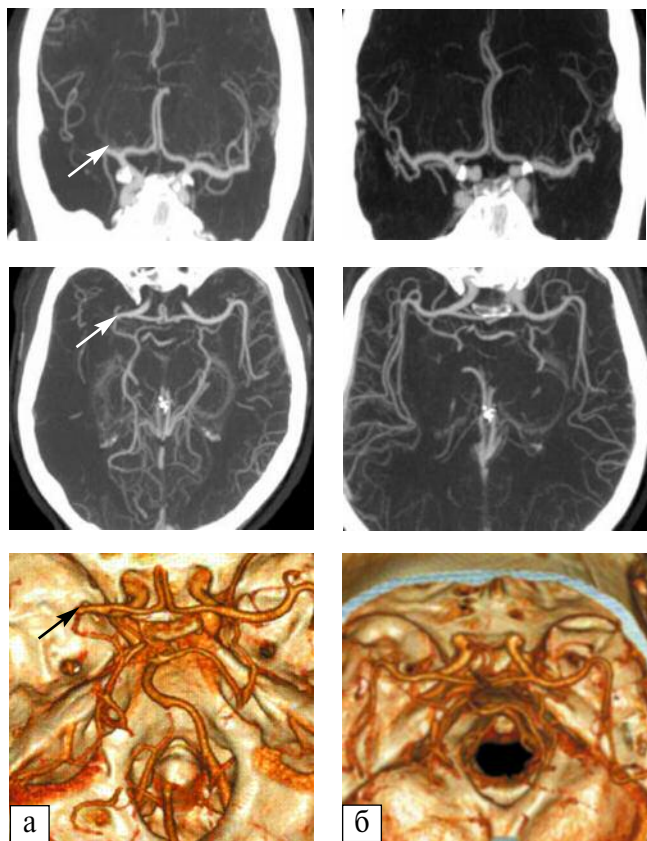


рис. 4: КТ-ангиография интракраниальных артерий головного мозга пациента Б. (а – спустя 4 часа 26 минут от момента появления неврологической симптоматики; б – на 21-е сутки заболевания). Стрелками указано место окклюзии правой СМА

(СМА), начиная с участка М1. В правой передней мозговой артерии кровоток был компенсаторно усилен. В левой СМА изменений кровотока не выявлено.

Сразу после завершения процедуры введения тромболитика при КТ-ангиографии интракраниальных артерий (рис. 4 а) отмечено отсутствие кровотока по правой СМА, начиная с участка М2. Кровоток в правой позвоночной артерии на участке V4 был снижен. Диагностирована гипоплазия правой задней мозговой артерии на участке P1. Таким образом, КТ-ангиография подтвердила окклюзию правой СМА.

Спустя 24 часа после введения rt-PA пациенту была проведена КТ головного мозга (рис. 5). КТ-признаков внутримозгового кровоизлияния не выявлено. В правом полушарии большого мозга в проекции теменной и затылочной долей визуализировался очаг пониженной плотности с неровными нечеткими контурами (острый инфаркт мозга).

На вторые сутки от начала заболевания отмечена положительная динамика в состоянии больного: повысился уровень бодрствования, регрессировал насильственный поворот головы и глаз вправо, увеличился объем движений в левых руке и ноге. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 8 баллов. Клиническое улучшение отражало начало реканализации правой СМА (рис. 6). Частичная реканализация правой СМА на участке М2 была также подтверждена данными повторного ТКДС, при котором стал определяться ультразвуковой сигнал на данном уровне.

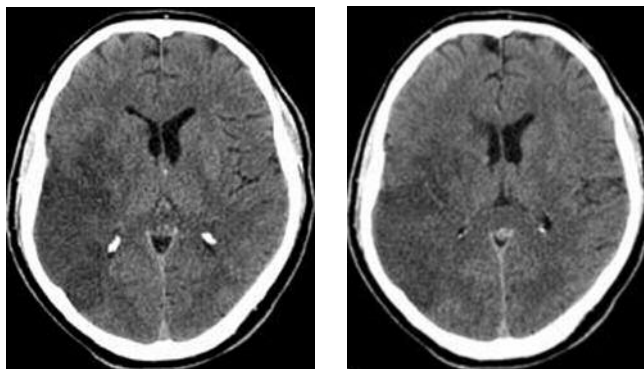


рис. 5: КТ головного мозга пациента Б. (спустя 24 часа после тромболитизиса)

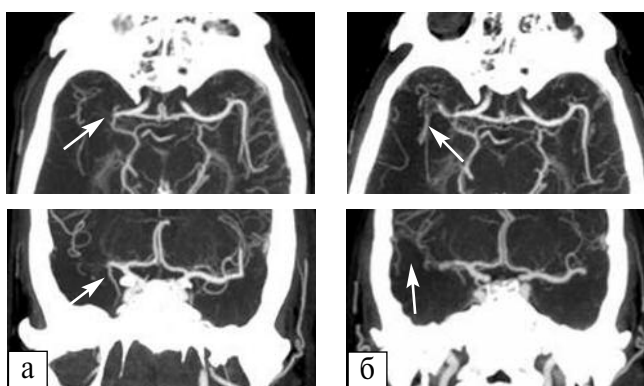


рис. 6: КТ-ангиография пациента Б. в первые и вторые сутки заболевания. а – 1 час 39 мин после тромболитизиса. б – 25 часов 47 мин после тромболитизиса. Стрелками указано восстановление кровотока по правой СМА

Проведенное инструментально-лабораторное обследование позволило уточнить патогенетический подтип развития острого ишемического НМК у данного пациента и отнести его к атеротромботическому ИИ. Спустя 24 часа после проведения тромболизиса пациенту начата стандартная терапия, включающая в себя назначение аспирина из расчета 1 мг/кг массы тела, аторвастатина 20 мг в сутки, реополиглукина внутривенно капельно, мексидола и пирацетама. С первых суток заболевания пациенту также проводилась ранняя реабилитация.

К концу острого периода инсульта (21-е сутки заболевания) состояние больного улучшилось: двигательные нарушения в левой руке и ноге уменьшились до легкой степени пареза, полностью регрессировали глазодвигательные и чувствительные нарушения. Пациент ходит в пределах помещения, полностью себя обслуживает. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 4 балла. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина – 1 балл.

При проведении МРТ (рис. 7) головного мозга на 21-е сутки заболевания были получены признаки сформировавшегося инфаркта в теменной и затылочной долях правого полушария большого мозга. Также определялись (в режимах T2\*-ВИ и T1-ВИ) МР-признаки незначительного геморрагического пропитывания области инфаркта, что может рассматриваться как результат состоявшейся канализации окклюзированного сосуда, кровоснабжающего указанные области мозга, и не является осложнением реперфузионной терапии.

По данным КТ-перфузии (рис. 8) выявлялись "островки" гипоперфузии в правом полушарии большого мозга (на рисунке выполнены зеленым цветом). При этом зоны отсутствия перфузии (на рисунке выполнены красным цветом) оказались минимальными.

При ТКДС выявлено полное восстановление кровотока по правой СМА, что нашло подтверждение при проведении КТ-ангиографии (рис. 4 б), продемонстрировавшей полную реканализацию правой СМА.

*Пациент Ж., 60 лет.* Из анамнеза известно, что в течение нескольких лет периодически отмечались "перебои" в работе сердца. При ЭКГ было зарегистрировано нарушение ритма сердца. Лекарственная терапия не проводилась, поскольку пациент считал себя здоровым. Заболел остро, 16.02.2008 г., около 18.40, когда внезапно возникли слабость и онемение в левых руке и ноге. Службой скорой медицинской помощи в тот же день в 21.00 (спустя **2 часа 20 минут** после развития неврологической симптоматики) с подозрением на острое НМК был доставлен в Научный центр неврологии РАМН.

*При поступлении* (осмотр в приемном отделении): состояние тяжелое. Температура тела 36,7°С. Конституция гиперстеническая. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс 108 ударов в минуту, ритм неправильный; АД 160/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, аритмичные, частота сердечных сокращений 140 ударов в 1 мин (дефицит пульса 32 удара в мин). Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Тазовых нарушений нет.

*Неврологический статус.* Пациент в сознании, менингеальных симптомов нет. Насильственный поворот головы и

глаз вправо. Глазные щели D>S. Зрачки равные, фотореакции живые. Создается впечатление о левосторонней гомонимной гемианопсии. Резко снижена болевая чувствительность на левой половине лица. Умеренный парез нижней мимической мускулатуры слева. Парез мягкого неба слева. Дисфагия при глотании твердой пищи; дизартрия; девиа-

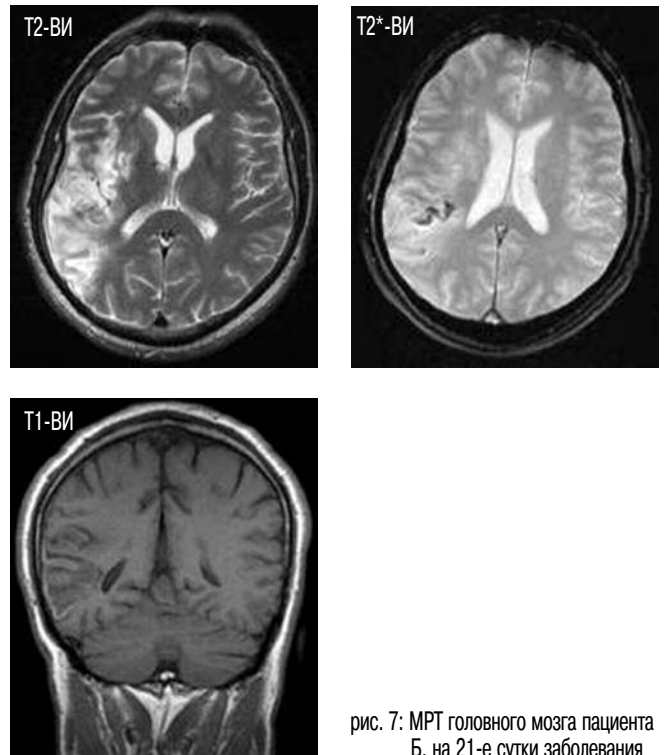


рис. 7: МРТ головного мозга пациента Б. на 21-е сутки заболевания

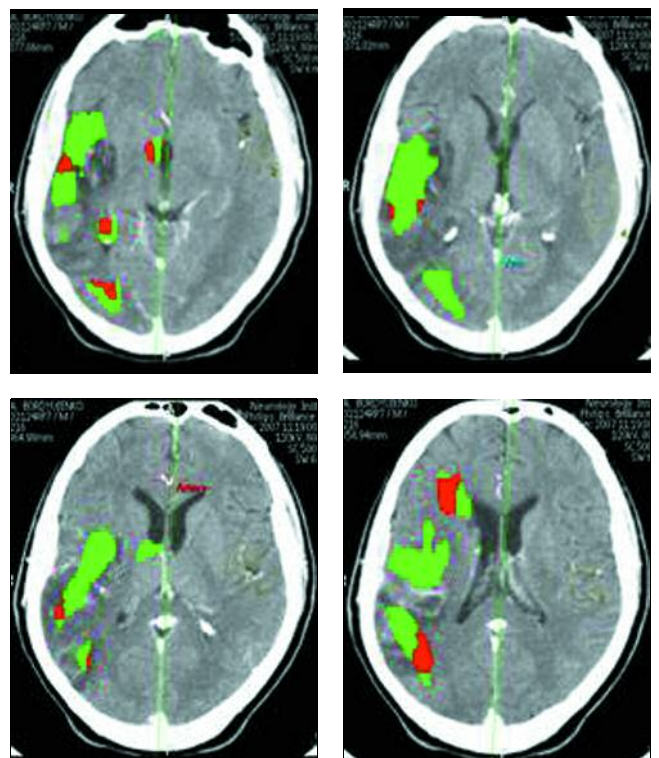


рис. 8: КТ-перфузия головного мозга пациента Б. на 21-е сутки заболевания

ция языка влево. Левосторонняя гемиплегия с низким мышечным тонусом. Сухожильные рефлексy D<S, низкие. Рефлекс Бабинского слева. Координаторные пробы не оценивались из-за тяжести состояния. Левосторонняя гемианестезия. Создается впечатление об игнорировании пациентом левой половины пространства. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 18 баллов. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина – 4 балла.

При проведении МРТ головного мозга в правом полушарии большого мозга в височной и теменной долях выявляется очаг слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВ-МРТ и низких значений интенсивности на карте измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) без признаков объемного воздействия (рис. 9). Полученные МР-данные характерны для острейшего периода ишемического инсульта.

При КТ головного мозга (рис. 10) признаков внутримозгового кровоизлияния и инфаркта выявлено не было. При проведении КТ-ангиографии (рис. 11 а) определялось отсутствие кровотока в правой СМА дистальнее сегмента М1, что свидетельствовало об окклюзии артерии в этом сегменте.

При ЭКГ была зарегистрирована фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 140 ударов в мин.

Учитывая острое развитие очаговой неврологической симптоматики, отсутствие указаний в анамнезе на инфекцию и черепно-мозговую травму, данные нейровизуализации (верифицированный очаг ишемического повреждения в правом полушарии головного мозга по данным ДВ-МРТ при отсутствии признаков инфаркта и внутримозгового кровоизлияния по данным КТ головного мозга), сроки инсульта (спустя 2 часа 51 мин от момента развития неврологической симптоматики), а также отсутствие противопоказаний к проведению тромболитической терапии, 16.02.2008 г. в 21.31 пациенту проведен **системный тромболитизис** препаратом rt-PA (актилизе) из расчета 0,9 мг/кг. 10% дозы препарата введено внутривенно струйно, оставшиеся 90% – внутривенно капельно в течение 1 часа.

После введения тромболитика пациенту была выполнена КТ-ангиография интракраниальных артерий (рис. 11 б), выявившая полное восстановление кровотока по правой СМА.

В течение последующих суток пациент находился в блоке интенсивной терапии. Пациенту проводилось внутривенное капельное введение дигоксина.

Спустя 24 часа после проведенного внутривенного введения rt-PA пациенту была сделана КТ головного мозга (рис. 12). Как видно на томограммах, в правом полушарии большого мозга в теменной и височной долях выявляется очаг с неровными нечеткими контурами гетерогенной плотности с признаками объемного воздействия (срединные структуры смещены справа налево, поджаты правый боковой и третий желудочки, слабо визуализируется подпаутинное пространство). Таким образом, полученные КТ-данные могут соответствовать острому инфаркту с геморрагической трансформацией в правом полушарии большого мозга.

На вторые сутки заболевания отмечена положительная динамика в состоянии пациента: регрессировал насильственный поворот головы и глаз вправо, появились движе-

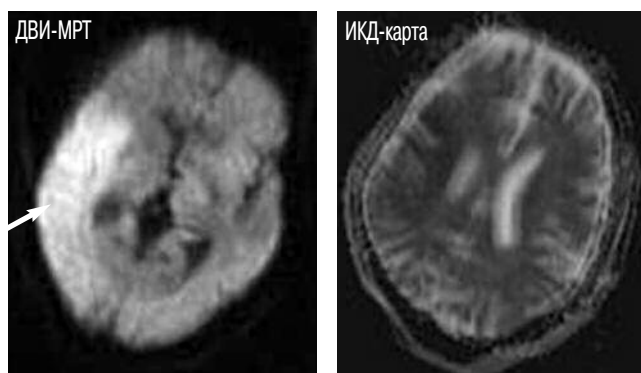


рис. 9: МРТ головного мозга пациента Ж. спустя 2 часа 32 мин от момента развития неврологической симптоматики. Стрелкой указан очаг острой ишемии

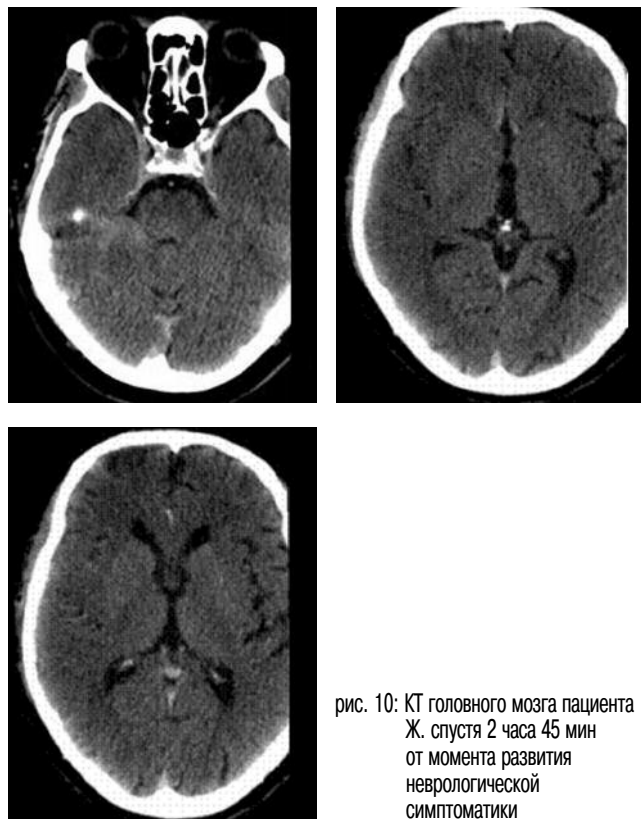


рис. 10: КТ головного мозга пациента Ж. спустя 2 часа 45 мин от момента развития неврологической симптоматики

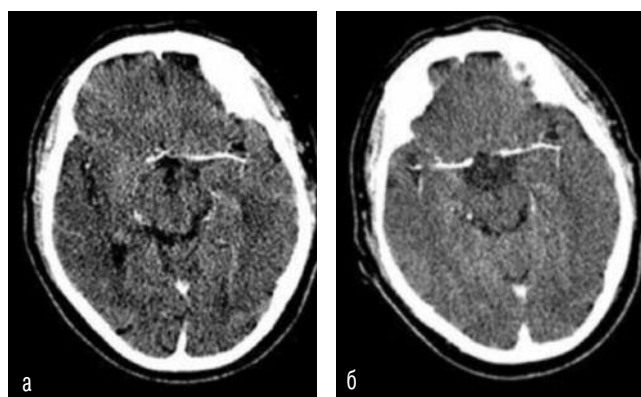


рис. 11: КТ-ангиография интракраниальных артерий большого мозга пациента Ж. а – спустя 2 часа 50 мин после развития неврологической симптоматики; б – спустя 3 часа 56 мин от развития неврологической симптоматики

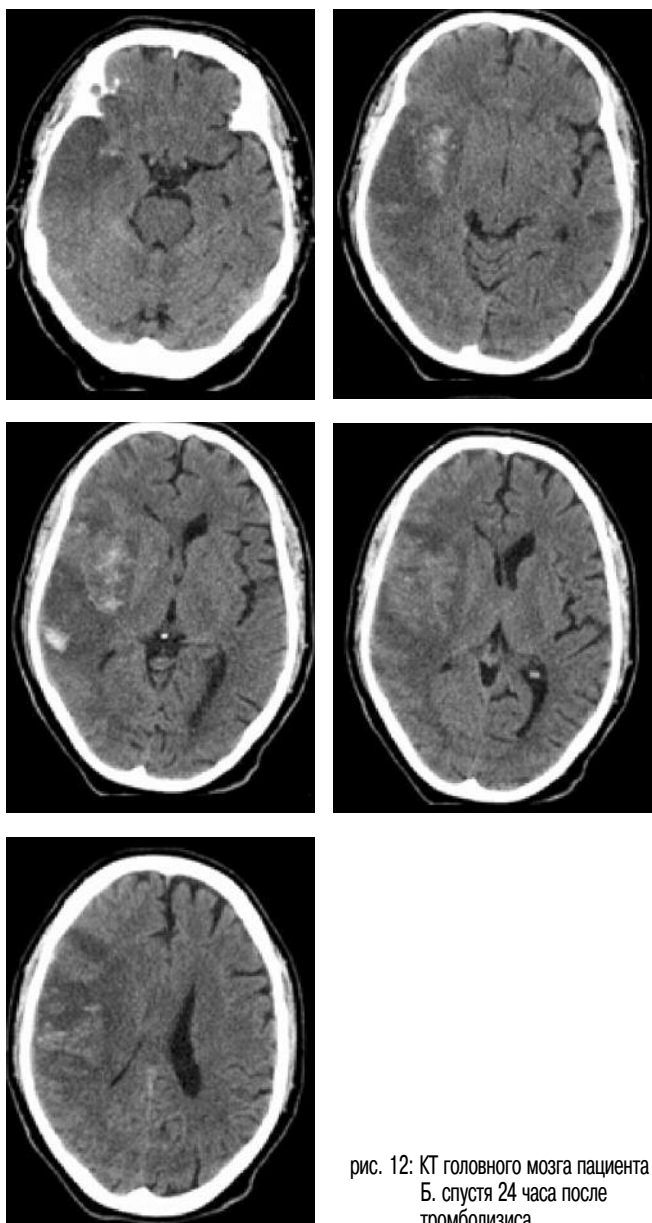


рис. 12: КТ головного мозга пациента Б. спустя 24 часа после тромболизиса

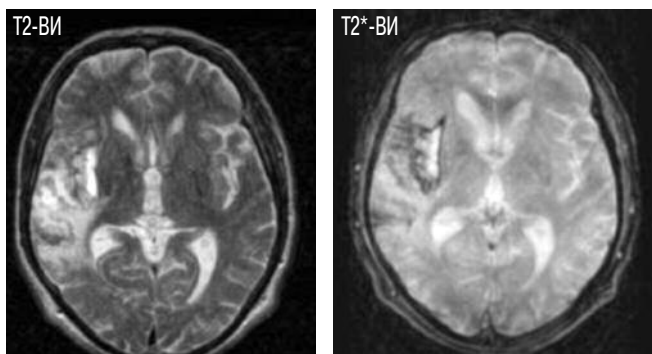


рис. 13: МРТ головного мозга пациента Ж. на 21-е сутки заболевания

ния в тазобедренном и коленном суставах левой ноги, в локтевом суставе левой руки, уменьшилось расстройство болевой чувствительности в левой половине тела. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 14 баллов.

Проведенное инструментально-лабораторное обследование позволило уточнить патогенетический подтип развития острого ишемического НМК у данного пациента и отнести его к кардиоэмболическому ИИ. Спустя 24 часа после проведения тромболизиса пациенту начата стандартная терапия, включающая в себя назначение прямых антикоагулянтов (фрагмин) в профилактической дозировке, с последующим переходом на непрямые антикоагулянты (варфарин) с поддержанием показателя МНО на уровне 2,0–3,0, а также дополнительным назначением дигоксина 0,25 мг в сутки, волювена внутривенно капельно. С первых суток заболевания пациенту одновременно проводилась ранняя реабилитация.

К концу острого периода инсульта (21-е сутки заболевания) состояние больного улучшилось: двигательные нарушения в левой руке снизились до умеренных, в ноге – до легкой степени пареза, полностью регрессировали глазодвигательные нарушения, снизилось расстройство чувствительности. Пациент ходит в пределах помещения с палочкой, в постоянной посторонней помощи не нуждается. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 7 баллов. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина – 2 балла.

При проведении МРТ головного мозга (рис. 13) на 21-е сутки заболевания были получены признаки сформировавшегося инфаркта в височной, теменной и затылочной долях правого полушария большого мозга. Также (в режиме T2\*-ВИ) определялись МР-признаки геморрагического пропитывания области инфаркта, что отражает состоявшуюся канализацию окклюзированного сосуда.

## Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют высокую эффективность тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта при условии абсолютного соблюдения показаний и противопоказаний для данного вида лечения. В первую очередь – это проведение тромболизиса в течение так называемого "окна терапевтических возможностей", а также использование адекватного диагностического алгоритма применения инструментальных методов исследования: МРТ в режиме ДВИ для визуализации острого ишемического повреждения мозга, КТ для исключения внутримозгового кровоизлияния, КТ/МРТ-ангиография для верификации окклюзии приводящей артерии. Важен также тщательный мониторинг неврологического статуса и витальных функций (прежде всего уровня АД) в первые сутки инсульта и, наконец, основанное на данных доказательной медицины ведение пациента в течение острого периода.

Только детальное, скрупулезное соблюдение всех перечисленных условий является залогом успешного применения данного метода лечения, который сегодня продолжает оставаться в центре серьезных дискуссий [4, 6, 9, 14, 15].

Тромболитики последнего поколения (rt-PA) обладают меньшим системным тромболитическим и антикоагулянт-

ным эффектом [15], действуют преимущественно на свежий тромб и не инактивируют факторы свертывания крови V и VII, что существенно снижает риск генерализованной гипокоагуляции и геморрагии. Обычно, как это осуществляется и в представленных в данной статье случаях, rt-PA назначается внутривенно в суммарной дозе 0,9 мг/кг веса тела (максимальная доза 90 мг): 10% препарата вводится внутривенно струйно в течение 1 мин, а оставшаяся доза – в течение последующих 60 мин внутривенно капельно. Профилактика ретромбоза достигается назначением спустя 24 часа после тромболитической антиагрегантов, а также при кардиоэмболических ИИ – прямых антикоагулянтов (с дальнейшим переходом на непрямые) [15]. Указанные требования ограничивают использование тромболитиков пределами учреждений, обладающих необходимым медицинским оборудованием и опытом их применения, и выдвигают проблему неотложной госпитализации больно-

го в специализированные ангионеврологические центры, обладающими возможностями ранней диагностики инсульта.

Таким образом, использование современных исследовательских и диагностических технологий (новейших высокоинформативных режимов нейровизуализации, неинвазивных методов оценки интра- и экстракраниальных сосудов мозга, новых подходов к оценке функционального резерва мозга) позволяет определить максимальную продолжительность периода возможного использования современного и высокоэффективного метода восстановления церебральной перфузии – тромболитической реперфузии. Очевидно, что дальнейшее развитие тромболитической ангионеврологии будет определяться возможностями реализации и внедрения данных высокотехнологичных инструментальных подходов в практическое здравоохранение.

## Список литературы

1. Сулина З.А., Танашия М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Мед. книга, 2005.
2. Adams H., del Zoppo G., Alberts M. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
3. Barber P.A., Darby D.G., Desmond P.M. et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 418–426.
4. Clark W.M. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019–2026.
5. Fagan S.C., Morgenstern L.B., Petitta A. et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Neurology* 1998; 50: 883–890.
6. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.
7. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
8. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous

- alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352 (9136): 1245–1251.
9. Otsuka Y., Fukuyama H. CT criteria for thrombolysis in acute ischemic stroke. *Nippon Rinsho* 2006; 64 (Suppl. 7): 336–340.
10. Schellinger P.D., Jansen O., Fiebach J.B. Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2000; 31: 1318–1328.
11. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1581–1587.
12. Tomalla G., Sobesky J., Kohrmann M. et al. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke* 2007; 38: 313–318.
13. Wahlgren N., Ahmad N., Davalos A. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–282.
14. Wardlaw C., Wardlaw J. Therapeutic thrombolysis for acute ischaemic stroke. *BMJ* 2003; 326: 233–234.
15. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD 000213.

## Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova, B.A. Kistenev, M.A. Loskutnikov,

R.N. Konovalov, V.V. Bryukhov, M.V. Krotenkova, Z.A. Suslina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Key words:** ischemic stroke, thrombolysis, neuroimaging.

Strategic trend in the treatment of acute stroke resulted from thrombolysis or embolization of intracerebral arteries is reperfusion of the blood flow in the ischemic area – thrombolysis. The modern methods of neuroimaging (CT and MR angiography, diffusion- and perfusion-weighted MRI, CT perfusion) play an important role in the thrombolysis decision-making, as they allow to visualize the occlusion of the artery causing acute stroke, recanalization of the artery due to thrombolytic therapy,

as well as the dynamics of the blood flow and metabolism in the respective brain regions. The presented clinical examples demonstrate the high efficacy of the thrombolytic treatment in acute ischemic stroke under the condition of absolute compliance with the inclusion and exclusion criteria to this therapy. The treatment of patients with acute stroke should be guided by the principles of evidence-based medicine and rely on adequate diagnostic algorithm of neuroimaging methods.