

Ю. Л. Журавков¹, А. Л. Станишевский², А. А. Королева¹, Я. И. Валюженич¹
**АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ НЕУДАЧНОГО ТРОМБОЛИЗИСА АЛЬТЕПЛАЗОЙ
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МОЗГА**

*Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»¹,
УЗ «9-ая ГКБ» г. Минск²*

В статье приведены и проанализированы примеры отрицательных результатов применения альтеплазы при проведении тромболитика в остром периоде инфаркта мозга.

Ключевые слова: *инфаркт мозга, тромболитик, альтеплаза, компьютерная томография головного мозга (КТ ГМ)*

Y. L. Zhuravkov, A. L. Stanishevskiy, A. A. Koroleva, Y. I. Valyugenich
**THE ANALYSIS OF UNSUCCESSFUL TROMBOLYSIS OCCURENCIS BY
ALTEPLAZA IN THE ACUTE STAGE OF THE CEREBRUM INFARCTION**

The examples of unsuccessful results of alteplaza application at carryng out thrombolysis in the acute stage of the cerebrum infarction are resulted and analysed in the article.

Key words: *cerebrum infarction, thrombolysis, alteplaza, computer tomography of the cerebrum (CTC)*

Инфаркт мозга (ИМ) — заболевание, характеризующееся ишемическим некрозом части головного мозга вследствие критического уменьшения внутримозго-

вой 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 сердца при мерцательной аритмии и пороках сердца).

МКБ-10 • I63. Инфаркт мозга.

Проблема ишемического ИМ сохраняет чрезвычайно высокую медицинскую и социальную значимость в связи со значительной частотой его развития, высоким процентом инвалидизации и смертности [3,8]. Он также является второй по распространенности причиной деменции, наиболее частой причиной эпилепсии и депрессии у взрослых [3-6, 8, 9]. Эксперты ВОЗ предсказывают, что к 2015 г. следствием ИМ будет потеряно более 50 млн. человеко-лет «здоровой» жизни во всем мире. 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 [3, 9, 1]. ТЛТ стрептокиназой при ИМ не разрешена [1].

Целью работы было изучение причин неудачного применения альтеплазы при тромболитизисе в остром периоде ИМ.

Материал и методы

С 2008 г. по настоящее время на базе ПИТ ОПСМ УЗ «9-я ГКБ» проведено 29 тромболитизисов 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 [1], приведенных нами ранее в предыдущей статье [2].

Для проведения ТЛТ все больные госпитализировались в ПИТ ОПСМ (как минимум на 48 часов). Венозный доступ обеспечивался предпочтительно постановкой периферического катетера, катеризация мочевого пузыря, 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) и неврологического статуса, NIHSS и КТ ГМ.

Результаты и обсуждение

ТЛТ проведена у 23 мужчин и 6 женщин с ишемическим ИМ, отвечающим критериям ESO, в возрасте от 41 до 77 лет. Положительные результаты получены у 25 пациентов (86,2%) и обсуждены в предыдущей нашей статье [2], отрицательная динамика наблюдалась в 4 случаях (13,8%) и эти случаи представлены в таблице 1.

Разберем подробно эти наши неудачные попытки ТЛТ ИМ.

1. Пациентка З., 72 года. Поступала с оглушением, тотальной афазией, правосторонним гемипарезом, 21 балл по NIHSS. АД 140/80 мм Hg, тромбоциты 270×10^9 /л, АЧТВ 22,6", МНО 1,083, глюкоза 7,3 ммоль/л. На КТ головного мозга, выполненной до ТЛТ, выявлена картина диффузно-атрофических изменений и постишемическая киста в правой теменной доле. Хотя в анамнезе данных за перенесенное нарушение мозгового кровообращения не было.

Клинический диагноз:

Основной: повторный кардиоэмболический инфаркт мозга в левом каротидном бассейне на фоне дисциркуляторной энцефалопатии II ст. и последствий перенесенного ИМ в правом каротидном бассейне при артериальной гипертензии, атеросклерозе сосудов головного мозга, мерцательной аритмии с тотальной афазией, правосторонним гемипарезом: пареза руки, глубокий парез ноги, острый период.

Сопутствующий: Артериальная гипертензия III, риск 4. ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Атеросклероз аорты, коронарных сосудов. ХСН ФК IV (Н II А). Застойные явления в лёгких. Эмфизема лёгких. Диффузный пневмосклероз. ДН II. Сахарный диабет, 2 тип, состояние клинико-метаболической субкомпенсации. Нарушение жирового обмена 3 ст.

Тромболитизис (Актилизе 72 мг) проведен через 2 ч. 50 мин. после манифестации ИМ.

Через 24 часа после ТЛТ больная находится в коме (ШКГ 8б), 24 балла по NIHSS, с глубоким правосторонним гемипарезом, АД 140/90 мм Hg, тромбоциты 244×10^9 /л, АЧТВ 32,3", МНО 1,238, глюкоза 11,3 ммоль/л. На повторном КТ ГМ мы видим обширный полушарный инфаркт мозга – тромбоз левой внутренней сонной артерии. Пациентка умерла.

Возможные причины отрицательного результата:

-возраст (72 года);

-обширный полушарный ИМ с грубым неврологическим дефицитом (NIHSS – 21);

-тяжёлая сопутствующая патология (мерцательная аритмия, ХСН);

-повторный ИМ (постишемическая киста в правой теменной доле на КТ).

2. Пациент С., 42 года.

Поступал в сопоре, с выраженными афатическими на-

Таблица. Отрицательные результаты ТЛТ у больных с ИМ.

№	Возраст, лет	пол	Время до ТЛТ, часы	Повторный ИМ	Сопутст. заб-я	NIHSS до ТЛТ, баллы	NIHSS после ТЛТ, баллы	Увелич. зоны ишемии на повт. КТ ГМ	Исход
1	72	ж	2 ч 50 мин	+	СД, ХСН	21	24	+	У
2	42	м	2 ч 30 мин	-	Алк.б-нь	18	25	+ гемм. пропит.	У
3	54	м	?	+	ХСН	18	14	+	П
4	77	м	2 ч 50 мин	+	СД, ХСН, МА	24	24	+	П

Примечание: "У"-умер, "П"-переведен.

рушениями, правосторонним выраженным гемипарезом, центральным парезом 7 черепного нерва справа, 18 баллов по NIHSS. АД 185/105 мм Hg, тромбоциты 258×10^9 /л, АЧТВ 31,4", МНО 1,404, глюкоза 5,4 ммоль/л. При нейровизуализации до ТЛТ – атеросклероз магистральных сосудов мозга.

Клинический диагноз:

Основной: атеротромботический инфаркт мозга в левом каротидном бассейне на фоне дисциркуляторной энцефалопатии смешанного генеза I (дисциркуляторной, токсической) при артериальной гипертензии и атеросклерозе сосудов головного мозга с выраженными афатическими нарушениями, правосторонний гемипарез: глубокий парез руки, выраженный ноги, острый период.

Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия III, риск 4. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты. ХСН ФК II (Н II А). Застойные явления в лёгких. Эмфизема лёгких. Диффузный пневмосклероз. ДН 0. Хронический гепатит алиментарно-токсического генеза.

Тромболизис (Актилизе 50 мг) проведен через 2 ч 30 мин. после манифестации ИМ.

Через 24 часа после ТЛТ больной находится в коме (ШКГ 8 б), 25 баллов по NIHSS, с глубоким правосторонним гемипарезом, тотальной афазией, АД 150/90 мм Hg, тромбоциты 284×10^9 /л, АЧТВ 29,8", МНО 1,385, глюкоза 7,9 ммоль/л. На повторном КТ головного мозга через сутки после ТЛТ – обширный инфаркт в левом полушарии мозга с геморрагическим компонентом, дислокация и отёк мозга. Пациент умер.

Возможные причины отрицательного результата:

- высокие цифры АД (185/105 мм Hg);
- обширный полушарный инфаркт мозга (тромбоз внутренней сонной артерии слева);
- судорожный приступ в дебюте заболевания;
- алкогольный анамнез (последние два нюанса не были известны до ТЛТ).

3. Пациент Б., 54 года. Поступал в оглушении, 18 баллов по NIHSS, с умеренной дизартрией, грубым центральным парезом 7 пары черепных нервов слева, глубоким гемипарезом слева, АД 180/100 мм Hg, тромбоциты 503×10^9 /л, АЧТВ 34,9", МНО 1,10, глюкоза 4,9 ммоль/л. На КТ головного мозга были выявлены инфаркты в бассейнах кровоснабжения правых средней и промежуточной мозговых артерий, а также последствия перенесенного инфаркта в бассейне правой задней мозговой артерии.

Клинический диагноз:

Основной: повторный (?) атеротромботический инфаркт мозга в правом каротидном бассейне на фоне дисциркуляторной энцефалопатии II ст. и последствий перенесенного ИМ в вертебро-базиллярном бассейне при артериальной гипертензии, атеросклерозе сосудов головного мозга с умеренной дизартрией, левосторонним глубоким гемипарезом, острый период.

Сопутствующий: артериальная гипертензия III, риск 4. ИБС: постинфарктный (2005 г.) кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных сосудов. ХСН ФК IV (Н II Б). Застойные явления в лёгких. Посттуберкулезный пневмофиброз в верхней доле слева. Эмфизема лёгких. Диффузный пневмосклероз. ДН II. Язвенная болезнь 12 п. к. (анамнестически).

Тромболизис (Актилизе 90 мг) проведен через 2 часа

50 минут после манифестации ИМ, что невозможно, учитывая данные КТ ГМ.

Через 24 часа после ТЛТ больной находится в сопоре, 14 баллов по NISHH, сохраняется выраженный парез руки, глубокий парез ноги слева, АД 160/100 мм Hg, тромбоциты 391×10^9 /л, АЧТВ 37,6", МНО 0,971, глюкоза 5,6 ммоль/л. КТ головного мозга через сутки после тромболизиса выявила увеличение зоны ишемии в правом полушарии головного мозга.

Возможные причины отрицательного результата:

- повторный инфаркт мозга;
- КТ-данные не соответствуют анамнестически заявленному временному промежутку (до 3 часов), так как наличие очага ишемии через час от предполагаемого начала заболевания говорит о том, что пациент заболел раньше того времени, что было указано;
- большой ИМ (более 1/3 бассейна средней мозговой артерии) и выраженный неврологический дефицит (18 баллов по NISHH);
- тяжёлая сопутствующая патология (постинфарктный кардиосклероз, ХСН ФК IV (Н II Б)).

4. Пациент Б., 77 лет. Поступал в клинику в сопоре, с тотальной афазией и большим неврологическим дефицитом-24 балла по NISHH, правосторонним глубоким гемипарезом, АД 220/100 мм Hg, тромбоциты 234×10^9 /л, АЧТВ 36,0", МНО 1,282, глюкоза 8,6 ммоль/л. При нейровизуализации через 1,5 часа от начала заболевания – явления диффузно-атрофических изменений.

Клинический диагноз:

Основной: повторный (анамнестически-2007 г.) кардиоэмболический инфаркт мозга в левом каротидном бассейне на фоне дисциркуляторной энцефалопатии II при артериальной гипертензии, атеросклерозе сосудов головного мозга и постоянной форме мерцательной аритмии с тотальной афазией, правосторонним глубоким гемипарезом, острый период.

Сопутствующий: артериальная гипертензия III, риск 4. ИБС: стенокардия напряжения ФК II. Постинфарктный (2006г.) кардиосклероз. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Атеросклероз аорты. ХСН ФК IV (Н II Б). Застойные явления в лёгких. Эмфизема лёгких. Диффузный пневмосклероз. ДН II. Сахарный диабет, 2 тип, состояние клинико-метаболической субкомпенсации. Нефроангиосклероз, ХПН II ст. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей II ст.

Тромболизис (Актилизе 82 мг) проведен через 2 ч 50 мин. после манифестации ИМ.

Через 24 часа сохраняются выраженный неврологический дефицит (24 балла по NISHH), тотальная афазия, правосторонний выраженный гемипарез, АД 180/100 мм Hg, тромбоциты 187×10^9 /л, АЧТВ 35,5", МНО 1,272, глюкоза 6,8 ммоль/л. Выполненная через 24 часа после ТЛТ КТ головного мозга выявила обширный инфаркт мозга в бассейне левой среднемогзовой артерии.

Возможные причины отрицательного результата:

- возраст (77 лет);
- высокие цифры АД (220/100 мм Hg);
- повторный инфаркт мозга;
- грубый неврологический дефицит (NIHSS – 24);
- тяжёлая сопутствующая патология (артериальная гипертензия, ИБС: стенокардия напряжения ФК II и постинфарктный кардиосклероз, выраженная ХСН, СД).

Анамнестические данные о перенесенных заболеваниях опять-таки стали известны уже после тромболизиса. И временной промежуток также вызывает сомнения, т.к. пациент поступал без сопровождения родственников.

Таким образом, все отрицательные результаты (4) получены при проведении ТЛТ у пациентов с большим ИМ и выраженным неврологическим дефицитом (более 18 баллов) позднее 2 часов от начала ИМ, причем у 3 из них заявленное время не вызывает доверия (в том числе выявлено явное несоответствие анамнестических данных и данных КТ ГМ). Уточнение в последующем анамнестических данных этих больных у их родственников позволило связать эти случаи с наличием повторного ИМ (3 случая), сахарного диабета (2 случая) и тяжелых сопутствующих заболеваний (3 случая), о чем в момент принятия решения о проведении ТЛТ сведений не было. Ретроспективный анализ неудачной ТЛТ у 42-летнего больного выявил алкогольный анамнез и судорожный синдром в дебюте ИМ, о чем не было известно ранее. Это лишний раз подтверждает необходимость присутствия родственников для всесторонней оценки показаний и противопоказаний к ТЛТ [1,2]. Гендерных различий при анализе неэффективности ТЛТ не обнаружено.

Выводы

1. Необходим дифференцированный подход к проведению тромболитической терапии у больных с инфарктом мозга с учётом всех показаний и противопоказаний.

2. Подтверждена нецелесообразность проведения ТЛТ у пожилых пациентов (старше 70 лет) с выраженным неврологическим дефицитом (более 18 баллов по NISHH) и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (СД, ХСН) в сроки более 2 часов от начала заболевания.

3. Показана целесообразность всем больным, которым планируется ТЛТ, проводить КТ ГМ с сосудистым усилением для выявления патологии в интракраниальных артериях. Это позволит более дифференцированно подходить к назначению ТЛТ с учётом возможного объёма очага инфаркта мозга.

4. Необходимо усилить просветительную работу среди населения о необходимости раннего обращения за квалифицированной медицинской помощью при появлении признаков нарушения мозгового кровообращения и об обяза-

тельном присутствии родственников при поступлении такого пациента в стационар для сбора анамнеза и выявления противопоказаний для проведения ТЛТ.

Литература

1. *Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками*. ESO, 2008.
2. Журавков, Ю. Л., Станишевский А. Л., Королева А. А., Шпаковская М. А. Применение альтеплазы при проведении тромболизиса в остром периоде инфаркта мозга // Военная медицина. 2011, № 3, с. 47-49.
3. *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.
4. *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.
5. Steiner, T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: 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. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
6. Lopez, AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
7. Brainin, M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in europe: Results of the european stroke care inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5 – 10.
8. Rothwell, PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (oxford vascular study). *Lancet* 2005;366:1773 – 1783.
9. Sacco, RL, Adams R, Albers G et al. 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. *Stroke* 2006; 37: 577 – 617.

Поступила 23.12.2011 г.