

С. Д. КУЛЕШ, С. А. ЛИХАЧЕВ, А. В. АСТАПЕНКО,
С. Э. САВИЦКИЙ, Т. В. ЛУРЬЕ, М. С. ШУМСКАС,
И. А. МИНЗАР, А. Л. СТАНИШЕВСКИЙ,
С. В. МАРЧЕНКО, С. Я. СВИРИДОВИЧ,
И. А. ПЕТРОВИЧ, Н. С. КОПЫЦКАЯ,
Н. Н. БЕЛЯВСКИЙ, В. В. РЕДУТО

СИСТЕМНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Гродненский государственный медицинский университет,
РНПЦ неврологии и нейрохирургии Минздрава Республики
Беларусь, Гродненская областная клиническая больница,
Белорусский государственный медицинский университет,
9-я городская клиническая больница Минска, Городская
клиническая больница скорой медицинской помощи Минска,
Минская областная клиническая больница,
Витебский государственный медицинский университет,
Брестская областная больница

Цель исследования. Установить эффективность и безопасность системной тромболитической терапии (сТЛТ) ишемического инсульта с использованием алтеплазы.

Материал и методы. Проанализированы данные, полученные из 6 клинических центров Беларуси, использующих сТЛТ алтеплазой (СТИН-БЕЛ). Сведения о пациентах (n=56) внесены в единый регистр с января 2007 г. Оценка неврологического дефицита по шкале инсульта NIH и нейровизуализация с помощью РКТ или МРТ проводилась до начала лечения через 24 ч и 7 дней после сТЛТ. Степень ограничения жизнедеятельности через 3 мес после лечения оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (мШР).

Результаты. До лечения медиана суммарного клинического балла по шкале NIH составляла 15,5. Средняя длительность временного промежутка от появления первых симптомов заболевания до начала сТЛТ — 141 мин. После проведения сТЛТ медиана балла по шкале NIH через 24 ч составляла 10 пунктов, через 7 дней — 6,5. Повторные РКТ/МРТ в течение 7 сут выявили геморрагическую трансформацию инфаркта в 13 (23,2%) случаях, из них только в 1 (1,8%) случае отмечалось симптомное внутримозговое кровоизлияние. Через 3 мес от начала инсульта 23 (41,1%) пациентов было функционально независимы (мШР 0—2), 16 (28,5%) пациентов имели признаки инвалидности (мШР 3—5). 90-дневная летальность (от всех причин) составила 30,4% (17/56).

Заключение. Данные результаты исследования СТИН-БЕЛ свидетельствуют о безопасности использования сТЛТ в клинической практике. Оценка исходов указывает на необходимость вводить более строгие критерии отбора больных по сравнению с существующими рекомендациями.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболизис, эффективность, безопасность

Инфаркт мозга (ишемический инсульт, ИИ) является одной из ведущих болезней системы кровообращения с высоким процентом смертности и инвалидности населения [1]. Современные подходы к лечению ИИ включают применение методов реперфузии, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем [2, 3]. В исследованиях эффективности тромболизиса, проведенных в 1960—1970 гг., отмечалось частое развитие внутричерепных кровоизлияний, поэтому реперфузионная терапия не рекомендовалась

для клинического применения [4]. В последующем интерес к тромболитической терапии возродился благодаря появлению новых препаратов и их успешному применению при инфаркте миокарда. В настоящее время имеются пять поколений тромболитических средств [5]. I — природные активаторы плазминогена (стрептокиназа, стрептодеказа, фибринолизин); II — фибриноселективные тромболитики (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA, алтеплаза), рекомбинантная проурокиназа); III — усовершенствованные активаторы плазминогена (фибринспецифичная форма rt-PA — тенектеплаза, негликозилированная форма rt-PA — ретеплаза, rt-PA с длительным периодом полувыведения — ланотеплаза, ацилированный комплекс «стрептокиназа+плазминоген», фибринактированный человеческий плазминоген); IV — усовершенствованные активаторы плазминогена III поколения (биосинтетические); V — композиции тромболитиков (rt-PA + конъюгат урокиназа—плазминоген и др.). Указанные препараты можно вводить внутривенно (системная тромболитическая терапия, сТЛТ) или локально в окклюзированную артерию через катетер (селективный внутриартериальный тромболизис).

В Республике Беларусь единственным разрешенным к применению препаратом для сТЛТ при ИИ является «Актилизе» (алтеплаза, Boehringer Ingelheim). Использование препаратов I поколения не рекомендуется из-за высокой частоты геморрагических осложнений, приводящих к достоверно более высоким показателям летальности по сравнению с больными, получавшими плацебо [4].

Первым рандомизированным контролируемым испытанием алтеплазы было мультицентровое исследование, проведенное Национальным институтом неврологических заболеваний и инсульта США (NINDS). Анализ 624 случаев ИИ показал, что в группе rt-PA уровень восстановления функционального дефицита был на 30% выше по сравнению с группой плацебо [6]. В последующем мета-анализе 8 клинических испытаний rt-PA (2889 пациентов) показано достоверное снижение количества неблагоприятных функциональных исходов (смерть или зависимость от окружающих) в конце периода наблюдения (отношение шансов 0,83, 95% доверительный интервал 0,73—0,94) [3].

Целью настоящего исследования было установить эффективность и безопасность сТЛТ при ИИ с использованием алтеплазы в отечественной клинической практике.

Материал и методы

Системный тромболизис при ИИ в Республике Беларусь (СТИН-БЕЛ) — проспективное когортное исследование пациентов, которым проводилась сТЛТ алтеплазой в дозе 0,9 мг/кг массы тела (10% болюс в течение 1 мин, оставшаяся доза — внутривенно капельно в течение 1 ч). Все клинические центры Беларуси, использующие сТЛТ в соответствии с национальными рекомендациями, рекомендациями Европейской организации по проблеме инсульта и разработанным детализированным алгоритмом сТЛТ [7], представляют сведения о пациенте в единый регистр с января 2007 г. С целью унифика-

ции регистрации результатов в различных клинических центрах используют единую индивидуальную регистрационную карту. Оценка неврологического дефицита по шкале инсульта NIH (Национальных институтов здоровья США) [8] и нейровизуализация с помощью рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводится до начала лечения, а также через 24 ч и 7 сут после сТЛТ. Степень ограничения жизнедеятельности через 3 мес после лечения оценивают по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) [9]. Геморрагическую трансформацию классифицируют в соответствии с подходами исследования ECASS [10]. Симптомное внутримозговое кровоизлияние (сВМК) определяют по критериям исследования «Безопасное внедрение тромболитика — исследование по мониторингованию инсульта» (SITS-MOST) [11]. При сравнительном анализе результатов СТИН-БЕЛ использовали данные SITS-MOST, а также совокупные данные рандомизированных контролируемых испытаний (сдРКИ) эффективности и безопасности алтеплазы [12].

Результаты и обсуждение

Сведения о 3-месячных исходах ИИ у пациентов, пролеченных методом сТЛТ, по состоянию на 1 сентября 2011 г. поступили из 6 клинических центров для 56 пациентов; их основные характеристики представлены в табл. 1. Возраст больных варьировал от 25 до 80 лет — медиана (Ме) 60,0 лет и интерквартильный размах (ИКР) от 54,0 до 69,5. Преобладали мужчины — 73,2%. У 50 (89,3%) больных до исследованного инсульта существенных ограничений жизнедеятельности (мШР 0—1) не отмечалось. Наиболее распространенными факторами риска инсульта в исследованной когорте были АГ (94,6%), мерцательная аритмия (35,7%) и застойная сердечная недостаточность (хроническая сердечная недостаточность II A стадии и выше, 33,9%). Кардиоэмболический подтип ИИ диагностирован у 22 (39,3%) из 56 больных. Медиана суммарного клинического балла (СКБ) по шкале NIH до лечения составляла 15,5 (ИКР 12—19, диапа-

зон 6—24). Длительность временного промежутка от появления первых симптомов заболевания до начала сТЛТ (время инсульт—игла, ВИИ) варьировала в пределах от 75 до 180 мин (Ме 148 и ИКР 120—165), 15 (26,8%) пациентов пролечены в течение первых 2 ч терапевтического окна. В качестве исходного нейрорадиологического исследования 38 (68%) больным проведена бесконтрастная РКТ, 5 (9%) — перфузионная компьютерная томография, 13 (23%) пациентам — МРТ (включая режим диффузионно-взвешенного изображения).

После проведения сТЛТ средний балл по шкале NIH через 2 ч уменьшился с исходных 15,5 до 11,5 пунктов (диапазон 2—24, ИКР 8—16,5), через 24 ч — до 10 пунктов (диапазон 0—24, ИКР 5—16). При контрольном нейрорадиологическом исследовании в сроки 24—36 ч после сТЛТ у 10 (18%) больных выявлялись признаки геморрагической трансформации инфаркта, классифицированные по С. Berger и соавт. [10] как геморрагический инфаркт 1-го типа (n=3), геморрагический инфаркт 2-го типа (n=3), паренхимная гематома 1-го типа (n=2), паренхимная гематома 2-го типа (n=2). Только у 1 из этих пациентов геморрагическая трансформация соответствовала критериям сВМК, что составило 1,8% (табл. 2).

Через 7 сут от начала инсульта медиана СКБ по шкале NIH уменьшилась до 6,5 пунктов (диапазон 0—23, ИКР 3—12). Повторная нейровизуализация в этот период выявила 3 вновь развившихся случая геморрагической трансформации инфаркта (геморрагические инфаркты 1-го и 2-го типа вне критериев сВМК). В результате совокупная частота любой геморрагической трансформации в течение первой недели заболевания составила 23,2% (13/56).

Удельный вес больных с различными степенями ограничения жизнедеятельности через 3 мес от начала инсульта представлен на рисунке. У 23 (41,1%) пациентов в эти сроки отмечалась функциональная независимость в повседневной жизни (мШР 0—2), у 16 (28,5%) — признаки инвалидности (мШР 3—5).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов из регистров СТИН-БЕЛ, SITS-MOST и сдРКИ

Показатель	СТИН-БЕЛ n=56	SITS-MOST n=6483	сдРКИ n=464
Возраст, лет	60,0 [54,0—69,5]	68 [59—75]	69,6 [61,3—75,4]
Мужской пол, %	73,2	60,2	59,9
мШР 0—1 до инсульта, %	89,3 (50/56)	93,1 (5899/6337)	НД
Артериальная гипертензия в анамнезе, %	94,6 (53/56)	58,7* (3710/6318)	59,7* (277/464)
Диабет в анамнезе, %	7,1 (4/56)	16,0 (1020/6374)	21,1* (98/464)
Курение, %	30,2 (16/53)	24,1 (1474/6114)	НД
Инсульт в анамнезе, %	7,1 (4/56)	10,1 (643/6395)	13,8 (64/464)
Мерцательная аритмия, %	35,7 (20/56)	23,9* (1507/6306)	20,7* (96/464)
Застойная сердечная недостаточность, %	33,9 (19/56)	7,5* (467/6339)	13,2* (61/464)
Прием антиагрегантов накануне ИИ, %	13,0 (7/54)	29,8* (1918/6441)	36,4* (169/464)
Гликемия накануне сТЛТ, ммоль/л	6,5 [5,2—7,3]	6,4 [5,6—7,7]	6,6 [5,8—8,8]
Масса тела, кг	81 [73—90]	75 [68—85]	75 [65—84]
САД накануне сТЛТ, мм рт. ст.	150 [140—165]	150 [137—166]	156 [140—170]
ДАД накануне сТЛТ, мм рт. ст.	94 [80—100]	81 [74—90]	84 [78—92]
Тяжесть неврологического дефицита, балл	15,5 [12—19]	12 [8—17]	13 [8—18]
Кардиоэмболический подтип ИИ, %	39,3 (22/56)	35,0 (2270/6483)	НД
Время инсульт—игла, мин	148 [120—165]	140 [115—165]	140 [90—168]

Примечание. Здесь и в табл. 2 НД — нет данных; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в регистре СТИН-БЕЛ, $P < 0,05$.

Таблица 2
Основные результаты сТЛТ у пациентов из регистров СТИН-БЕЛ, SITS-MOST и сдРКИ

Показатель	СТИН-БЕЛ	SITS-MOST	сдРКИ
СКБ: до начала сТЛТ, балл	15,5 [12—19]	12 [8—17]	13 [8—18]
через 7 дней, балл	6,5 [3—12]	4 [1—11]	НД
Геморрагическая трансформация, %	23,2 (13/56)	17,1 (1085/6352)	НД
Симптомное внутримозговое кровоизлияние, %	1,8 (1/56)	1,7 (107/6444)	НД
Независимость в повседневной жизни через 3 мес, балл	41,1 (23/56)	54,8* (3362/6136)	49,0 (227/463)
90-дневная летальность, %	30,4 (17/56)	11,3* (701/6218)	17,3* (83/479)

Летальность в течение 90 дней составила 30,4% (17/56). У 10 человек причиной смерти был текущий инсульт, у 3 — развившийся в течение острого периода повторный инсульт. Вследствие тромбоза легочной артерии умерли 2 пациента; ишемической болезни сердца — 2. Случаев смерти в течение первых суток от начала инсульта не было. В течение 2—7 сут от ИИ умерло 8 больных; 8—30 сут — 6; в течение 2-го мес — 2 и в течение 3-го мес — 1 больной.

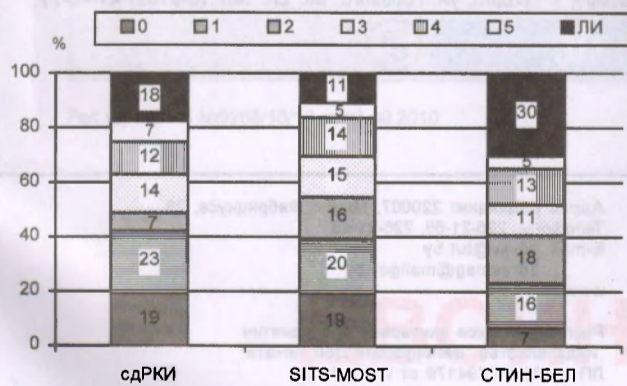
Сопоставление полученных результатов с данными других исследователей показывает, что средний возраст пациентов по регистру СТИН-БЕЛ меньше, чем по SITS-MOST и сдРКИ (на 8,0 и 9,6 лет соответственно). При этом в когорте СТИН-БЕЛ было меньше больных с сахарным диабетом (по сравнению с сдРКИ, $P < 0,05$) и лиц, принимавших антиагреганты накануне ИИ. Не отмечалось существенных различий между названными исследованиями в уровнях гликемии и САД накануне сТЛТ, а также длительности ВИИ. В то же время распространенность у пациентов таких факторов риска инсульта, как АГ, мерцательная аритмия и застойная сердечная недостаточность в нашем исследовании была статистически достоверно выше, чем у пациентов из регистра SITS-MOST и сдРКИ (см. табл. 1). Обращает на себя внимание большая тяжесть исходного неврологического дефицита у больных по регистру СТИН-БЕЛ в сравнении с таковыми двух последних когорт: медиана СКБ по шкале NIH в СТИН-БЕЛ на 3,5 балла превышает соответствующий показатель в SITS-MOST и на 2,5 балла — в сдРКИ. Отмеченные факты могут объяснить меньший удельный вес пациентов регистра СТИН-БЕЛ, которые были независимыми в повседневной жизни (мШР 0—2) че-

рез 3 мес от начала ИИ (41,1%, 23/56) по сравнению с данными регистра SITS-MOST (54,8%, 3362/6136); $P = 0,036$) и сдРКИ (49,0%, 227/463; $P = 0,26$) (см. табл. 2).

Показатель 90-дневной летальности в СТИН-БЕЛ (30,4%, 17/56) статистически достоверно выше, чем в обоих исследованиях, с которыми проводилось сравнение (11,3% и 17,3% соответственно). Анализируя возможные причины высокой летальности, следует вначале рассмотреть случаи смерти вследствие текущего инсульта ($n = 10$). Только 1 летальный исход, который наступил у пациента С. через 31 ч от начала инсульта на фоне возникновения сВМК, может быть ассоциирован с применением алтеплазы. В оставшихся 9 случаях смерти вследствие текущего инсульта можно предположить неэффективность реперфузии на фоне исходно обширного инфаркта мозга. Так, медиана СКБ по шкале NIH до лечения в этой подгруппе пациентов статистически достоверно выше, чем таковая у остальных больных (19, ИКР 18—21 и 14, ИКР 10—18 соответственно; $P < 0,01$, критерий Манна—Уитни), медиана декремента СКБ по шкале NIH в течение 24 ч составляла 0 баллов (ИКР от -4 до 2) и была достоверно ниже 24-часового декремента по шкале NIH в подгруппе умерших от других причин и выживших через 90 дней (6, ИКР 2—7; $P < 0,01$, критерий Манна—Уитни). Существенный вклад в формирование высокого показателя 3-месячной летальности внесли также случаи смерти от повторного инсульта и других болезней системы кровообращения ($n = 7$). Это может быть обусловлено высокой распространенностью сосудистых факторов риска у больных с мозговым инсультом в республике, установленной при эпидемиологических исследованиях [13].

Можно констатировать, что при отборе пациентов, имеющих показания для сТЛТ в соответствии с существующими критериями инструкции по применению актилизе и рекомендательных документов, в группу реперфузионной терапии можно включать больных с тяжелым и обширным ишемическим поражением мозга, у которых сТЛТ не оказывает терапевтического эффекта, а инсульт заканчивается летальным исходом. Представляется целесообразным провести углубленный анализ полученных данных для установления факторов, ассоциированных с благоприятным исходом тромболизиса, с целью разработки модифицированных критериев отбора больных и повышения эффективности сТЛТ.

Частота геморрагической трансформации инфаркта мозга в 56 случаях регистра СТИН-БЕЛ (все подтипы в любые сроки, 23,2%) несколько превышает соответствующий показатель SITS-MOST (17,1%;



Удельный вес больных с различными степенями ограничения жизнедеятельности (0—5 — баллы по мШР) и летальным исходом (ЛИ) через 3 мес от начала инсульта

$P=0,23$). Однако при оценке безопасности сТЛТ необходимо учитывать тот факт, что некоторые подтипы геморрагической трансформации не относятся к маркерам неблагоприятного исхода. Напротив, в исследовании С. Molina и соавт. установлено, что геморрагические инфаркты 1-го и 2-го типа являются маркерами ранней успешной реканализации, которая приводит к уменьшению размеров инфаркта и улучшает клинический исход [14]. Частота сВМК, зарегистрированная в регистре СТИН-БЕЛ (1,8%, 1/56), эквивалентна таковой в SITS-MOST (1,7%, 107/6444), что свидетельствует о безопасности сТЛТ в повседневной клинической практике.

Выводы

1. Системная тромболитическая терапия ишемического инсульта с использованием алтеплазы, проводимая в первые 3 ч от начала заболевания, является безопасной в повседневной клинической практике.

2. Удельный вес больных с функциональной независимостью в повседневной жизни (от 0 до 2 баллов по модифицированной шкале Рэнкина) через 3 мес после системной тромболитической терапии в Беларуси достаточно высок (41,1%), однако не достигает уровня европейского регистра SITS-MOST (54,8%).

3. При отборе пациентов, имеющих показания для системной тромболитической терапии в соответствии с существующими нормативными и рекомендательными документами, в группу реперфузионной терапии можно включать больных с тяжелым инсультом, у которых не отмечалось терапевтического эффекта, а заболевание заканчивается летальным исходом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарко В. И., Черепков В. З., Цыбин А. К. // *Здравоохранение*.— 2007.— № 1.— С. 4—13.
2. Скворцова В. И., Шамалов Н. А., Анисимов К. В., Рамазанов Г. Р. // *Журн. неврологии и психиатрии*.— 2010.— № 12.— Вып. 2.— С. 17—22.
3. Wardlaw J. M., Murray V., Berge E., del Zoppo G. J. // *Stroke*.— 2010.— Vol. 41.— e445—e446.
4. Alexandrov A. V. // *Int. J. Stroke*.— 2006.— Vol. 1.— P. 26—29.
5. Скворцова В. И., Голухов Г. Н., Губский Л. В. и др. // *Журн. неврологии и психиатрии*.— 2006.— № 12.— С. 24—31.
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 1581—1587.

7. Лихачев С. А., Кулеш С. Д., Савицкий С. Э. // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*.— 2009.— № 4.— С. 16—24.

8. Brodt T., Adams H. P. Jr., Olinger C. P., et al. // *Stroke*.— 1989.— Vol. 20.— P. 864—870.

9. van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M. C., et al. // *Stroke*.— 1988.— Vol. 19.— P. 604—607.

10. Berger C., Fiorelli M., Steiner T., et al. // *Stroke*.— 2001.— Vol. 32.— P. 1330—1335.

11. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A., et al. // *Lancet*.— 2007.— Vol. 369.— P. 275—282.

12. Hacke W., Donnan G., Fieschi C., et al. // *Lancet*.— 2004.— Vol. 363.— P. 768—774.

13. Кулеш С. Д. // *Журн. неврологии и психиатрии*.— 2011.— № 4.— Вып. 2.— С. 42—47.

14. Molina C., Alvarez-Sabin J., Montaner J., et al. // *Stroke*.— 2002.— Vol. 33.— P. 1551—1556.

Поступила 05.10.11.

SYSTEMIC THROMBOLYSIS UNDER ISCHEMIC STROKE

S. D. Kulesh, S. A. Likhachev, A. V. Astapenko, S. E. Savitsky, T. V. Luriye, M. S. Shumskas, I. A. Minzar, A. L. Stanishevsky, S. V. Marchenko, S. Ya. Sviridovich, I. A. Petrovich, N. S. Kopytskaya, N. N. Belyavsky, V. V. Reduto

Objective. To determine the systemic thrombolytic therapy (sTLT) for ischemic stroke applying alteplase efficiency and safety.

Materials and methods. The data obtained from six Belarus clinical centers applying the alteplase sTLT (STIN-BEL) were analyzed. The patients data (n=56) had been entered the Unified Register since January 2007. The neurologic deficit had been assessed by the NIH stroke scale and neurovisualization had been carried out in RCT or MRT before the therapy and in 24 h and 7 days after the sTLT. The life activities limitations degree had been assessed in 3 months after the therapy by the modified Rankin's scale (mRS).

Results. The median total clinical assessment by the NIH scale had been determined as 15.5 before the therapy. The average time interval between the disease first symptoms and the sTLT beginning was 141 min. In 24 h after the sTLT had been carried out the median assessment by the NIH scale was 10 points. In 7 days — 6.5 points. The RCTs/MRTs re-performed during 7 days revealed the infarction hemorrhagic transformation in 13 (23.2%) cases symptomatic cerebral hemorrhage detected but in one (1.8%) case. In 3 months after the stroke occurrence 23 (41.1%) patients were functionally independent (mRS 0—2), 16 (28.5%) patients demonstrated signs of invalidity (mRS 3—5). Lethality within 90 days (because of every cause) was 30.4% (17/56).

Conclusion. The first outcomes of studying STIN-BEL confirm the sTLT safe application in clinical practice. The outcomes assessment points at the necessity to develop more rigorous criteria for selecting patients as compared with the current recommendations.

Key words: ischemic stroke, thrombolysis, efficiency, safety.

Адрес для корреспонденции:

Кулеш Сергей Демьянович.
Гродненский государственный медицинский университет.
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. (8-0152) 41-40-77.

© "Здравоохранение", 2011
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:
для организаций — 749122,
для индивидуальных подписчиков — 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов
Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 24.11.2011.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.
Уч.-изд. л. 12,9. Тираж 2220 экз. Зак. 3281

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28
Телефоны: 226-21-66, 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
zdravmag@mail.gov.by
www.zdrav.by

Республиканское унитарное предприятие
"Издательство "Белорусский Дом печати"
ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.
Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных объявлений. При использовании материалов
журнала ссылка на "Здравоохранение" обязательна.