

Methods. 29 patients with radiculopathy and 40 patients with lumboischiagia underwent the clinical and neurological examination and MRI in T1WI and T2WI.

Result. The MRI data in the group of patients with radiculopathy were detected significantly greater in size of hernia ($p < 0.001$) and the patients had the narrower dural sac ($p < 0.01$) in the actual segment as compared to those in the group of patients with lumboischiagia.

Conclusion. The results of the study show the compressive nature of the pain syndrome occurring even at the stage of lumboischiagia, that requires to be taken into consideration when treating the patients.

Key words: lumboischiagia, vertebral lumbosacral radiculopathy, protrusion, extrusion, sequestration.

© І. С. ЗОЗУЛЯ, Ю. М. МАРТИНЧУК, 2013

І. С. Зозуля, Ю. М. Мартинчук

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ІНСУЛЬТІ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ,

Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ

Мета. Вивчена ефективність застосування тромболітичної терапії при ішемічному інсульті. Методи. Нові підходи до лікування ішемічного інсульту включали застосування сучасних високоефективних методів реперфузії речовини головного мозку в перші години захворювання, що дозволяє запобігти розвитку незворотного пошкодження речовини головного мозку або зменшити його обсяг, тобто мінімізувати ступінь вираженості залишкового неврологічного дефіциту.

Результати. Проаналізовано результати багатьох центрових рендомізованих міжнародних клінічних випробувань, присвячених вивченню проблеми тромболітичної терапії при гострому порушенню мозкового кровообігу по типу ішемії, наведені доказові клінічні рекомендації щодо застосування альтеплази, розглянуті можливості комбінації методів тромболітичної терапії, покази та проти покази до її проведення, висвітлені підходи до оцінки ефективності проведеної терапії.

Висновок. Велика доля успіху у запровадженні ефективного лікування методом тромболізу є правильна організація, стандартизація протоколів і підготовка кваліфікованих кадрів. Дане питання наразі є актуальним як ніколи, адже сьогодні на відміну від 2003 року ми маємо необхідний кваліфікований персонал, матеріально-технічну базу, зацікавленість населення і всіх ланок охорони здоров'я України. Це продовжує мотивувати неврологів до вдосконалення способу реперфузії і пошуку нових технологій для досягнення максимальної успішності ТЛТ, поліпшення клінічних результатів, мінімізації ускладнень і летальності, що в перспективі сприятиме збільшенню кількості випадків успішного тромболізу в нашій країні.

Ключові слова: церебральний інсульт, тромболітичне лікування, терапія, ефективність, застосування.

ВСТУП

Розповсюдженість інсульту в різних країнах становить від 140 до 500 випадків на 100 тис. населення. У 2005 р. у світі зареєстровано 16 млн. первинних випадків інсультів та 5,7

млн. смертей унаслідок цього. У перспективі прогнозують зріст випадків інсульту та з них летальних: у 2015 р. — до 18 млн. і 6,5 млн., у 2030 р. — до 23 млн. та 7,8 млн. відповідно. В Україні за рік реєструють близько 110 тис. мозкових інсультів, з яких біля 40 тис. закінчуються летально. За період 2000–2010 рр. кількість інсультів в Україні збільшилася у 1,6 рази, а всіх ЦВЗ — з 3,4 до 4,5 % [2, 3, 51].

Нові підходи до лікування ішемічного інсульту включають застосування сучасних високоефективних методів реперфузії речовини головного мозку в перші години захворювання, що дозволяє запобігти розвитку незворотного пошкодження речовини головного мозку або зменшити його обсяг, тобто мінімізувати ступінь вираженості залишкового неврологічного дефіциту.

Тромболітична терапія при ішемічному інсульті в Україні та світі

Метод медикаментозного розчинення тромбу мозкової артерії при ішемічному інсульті (II) шляхом внутрішньовенного введення препарату Актилізе® (альтеплаза) в перші 3 год. від появи симптомів мозкової катастрофи був схвалений до клінічного застосування в США з 1996 р., а в Європі з 2002 р. і на сьогоднішній день є стандартом надання допомоги таким пацієнтам [3, 4, 52].

В західних країнах лікування методом системного тромболізу отримують не більше 4% пацієнтів з II. Основна проблема, як і в Україні, пов'язана з низькою доступністю спеціалізованої інсультної допомоги для населення. Аналіз вибірки 885 клінік в 25 країнах Європи (до 1-2 клінік на 1 млн. населення) показав, що менше 10% Європейських стаціонарів можуть лікувати пацієнтів в умовах спеціалізованих інсультних відділень, а більше 40% пацієнтів з інсультом не отримують мінімуму стандартної терапії (DidierLeys і співавт., 2007). У США тромболізис при інсульті застосовується більш тривалий час і на сьогодні вони лідирують у світі по кількості проведених тромболізісів, однак кількість пролікованих пацієнтів даним методом лише незначно перевищує 4% від всіх пацієнтів з II [2, 39, 52].

Проблеми на шляху введення тромболізу існують не лише в Україні, але і за кордоном. Однак у багатьох країнах Європи питання організації інсультної допомоги вирішується на державному рівні, і дані рішення приносять свої результати. Так в Іспанії, де близько 30% пацієнтів поступають в стаціонар в межах «3-годинного вікна», 60% пацієнтів отримують тромболітичну терапію завдяки введенню догоспітальних кодів. В сусідній Польщі новий алгоритм інтерв'ю для диспетчера «швидкої допомоги» дозволив підвищити співвідношення між імовірною причиною виклику і фінальним діагнозом з 27% до 62%. В Україні тромболітична терапія Актилізе при ішемічному інсульті почала проводитись з 2003 року після появи відповідних показань. За даний період у всіх регіонах країни проведено більше 300 введень препарату хворим з ішемічним інсультом.

Основними джерелами придбання Актилізе, як і раніше є кошти самих пацієнтів, місцевих бюджетів, благодійні внески. Фактично тромболізис проводиться на базі 18 госпітальних центрів в умовах відділень загальної/нейрореанімації, палат інтенсивної терапії неврологічних/інсультних відділень. Не дивлячись на те, що метод так і не набув масового застосування, за останні роки маємо видимий прогрес: з 18 введень в 2007 році (в 10 інсультних центрах), 40- в 2008 році (12 центрів), до 73 в 2009 році, причому 23 було виконано в нових центрах [3].

Позитивним моментом можна вважати проведення в Україні чотирьох сертифікованих шкіл тромболізу (2006, 2008, 2009), на яких багато неврологів ознайомились з методом, отримали теоретичну і практичну підготовку до його впровадження на місцях.

Види і механізми дії тромболітизму

Розрізняють такі види тромболітичної терапії: медикаментозна - системний внутрішньовенний тромболізіс, внутрішньо-артеріальний селективний тромболізіс і тромболізіс з використанням механічних пристроїв для реканалізації (аспіраційний катетер, пристрої Penumbra, Catch, MerciRetrievalSystem, ультразвукова деструкція тромбу і т.д.). Застосовуються й комбінації медикаментозних і механічних технологій.

В основі терапевтичного ефекту системного тромболітизму лежить досягнення реперфузії при застосуванні цього методу лікування ІІ. Так, в мета аналізі J.H.Rha, J.L.Saver (2007) продемонстровано, що за сумарними даними більшості великих досліджень, присвячених медикаментозній реперфузійній терапії, гарне відновлення втрачених функцій через 3 міс. після інсульту відзначалося у 58,1% хворих, у яких була досягнута реканалізація, і лише у 24,8% пацієнтів, у котрих реперфузієне відбулося, а часто та смертельних випадків склала всередньому 14,4% у пацієнтів з успішною реканалізацією в порівнянні 34,6% у пацієнтів, у яких реперфузієне відбулася [18]. Частота реканалізації при проведенні тромболітичної терапії складає 43-71%, при цьому відсоток випадків повного відновлення кровотоку найкращий при комбінації внутрішньо-артеріального тромболітизму з механічною екстракцією тромбу, і зменшується в ряді комбінації внутрішньовенного і внутрішньо-артеріального тромболітизму, внутрішньо-артеріальний тромболізіс, внутрішньовенний тромболізіс [1, 7, 17].

Альтеплаза (Актилізе)

Єдиним препаратом, дозволеним для проведення внутрішньовенної ТЛТ, є рекомбінантний тканинний активатор плазміногену - альтеплаза (rt-PA). При системній ТЛТ препарат застосовується внутрішньовенно в перші 3 год. від появи перших симптомів інсульту в дозі 0,9 мг на 1 кг маси тіла пацієнта, при цьому 10% rt-PA вводять болюсно, решту дози - протягом 60 хв. Ця схема вироблена на базі порівняльної оцінки результатів багаточисельних досліджень і продемонструвала свою максимальну ефективність. Інші тромболітики при системному введенні не підтвердили необхідного ступеня безпеки або успішності в лікуванні гострої ішемії мозку [23].

Успішність проведення ТЛТ залежить від того, як швидко встановлено діагноз ІІ, викликаного тромбоемболією, з оцінкою усіх показів та протипоказів (табл.) для її застосування. Останнє визначається консиліумом спеціалістів, і після їхніх висновків за згодою хворого або його родичів можливе проведення тромболітизму.

Доказова база проведення тромболітичної терапії

Першим великим дослідженням з вивчення ефективності застосування rt-PA, вселити оптимізм, явилось міжнародне подвійне сліпе плацебоконтролюєме дослідження ECASS I (EuropeanCooperativeAcuteStrokeStudyI). Достовірне зниження сумарної частоти смертельних результатів та інвалідизації при лікуванні rt-PA в порівнянні з показником групи плацебо через 3 міс спостереження було відзначено у 59,1 і 70,8% хворих відповідно ($p = 0,035$). Однак такий показник, як 30-денна летальність не різнився між групами rt-PA і плацебо, а частота геморагічної трансформації інфаркту мозку виявилася в 3 рази вище в групі хворих, які отримували rt-PA, ніж у контрольній групі [19].

Майже одночасно з ECASS I були опубліковані результати північно-американського рандомізованого подвійного сліпого плацебоконтролюємого дослідження з вивчення ефективності застосування rt-PA при його внутрішньовенному введенні - NINDS(NINDS rt-PA StrokeStudyGroup, 1995). В дослідження було включено 624 пацієнта з гострим ІІ.

Плацебо або rt-PA призначали хворим у перші 3 год. від появи неврологічної симптоматики. Дослідження включало 2 етапи: на першому етапі первинною кінцевою точкою був повний регрес неврологічної симптоматики (повне "клінічне одужання") або зменшення неврологічних порушень не менш ніж на 4 бали за шкалою інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS) протягом перших 24 год.; на другому етапі первинною кінцевою точкою був повний або виражений регрес неврологічних порушень через 3 міс після інсульту. Позитивні результати на першому етапі дослідження були досягнуті у 31% пацієнтів, які отримували тромболітичну терапію, і у 20% пацієнтів групи плацебо, на другому етапі - у 50 і 38% відповідно.

Подібні показники ефективності терапії зберігалися через 1 рік після інсульту. Незважаючи на те що частота розвитку симптомних внутрішньо-мозкових крововиливів була вище у пацієнтів, які отримували лікування rt-PA (6,4%), ніж у групі плацебо (0,6%), такі показники, як смертність через 3 міс і через 1 рік після інсульту, були подібними і навіть декілька вищими в групі плацебо (17 і 20% через 3 міс і 24 і 28% через 1 рік в групах rt-PA і плацебо відповідно). Основним висновком дослідження NINDS стало доказ того, що тромболітична терапія за допомогою rt-PA (0,9 мг / кг маси тіла, максимальна доза 90 мг), що проводиться протягом 3 год. після розвитку інсульту, значно покращує результат у пацієнтів з гострим II [46]. Позитивні результати дослідження NINDS лягли в основу дозволу в 1996 р. управлінням з контролю якості харчових продуктів, медикаментів і косметичних засобів США (FDA) внутрішньовенного застосування rt-PA для лікування гострого II в перші 3 год. після інсульту і тільки у хворих, що відповідають критеріям включення в дослідження NINDS.

Проведені в наступні роки великі дослідження ECASS II і ATLANTIS були спрямовані на вивчення ефективності та безпеки внутрішньовенної тромболітичної терапії в більш пізні терміни. Метою подвійного сліпого плацебоконтрольованого дослідження ECASS II було вивчення ефективності та безпеки внутрішньовенного введення rt-PA в порівнянні з плацебо в гострому періоді II протягом 6-годинного терапевтичного інтервалу. Первинною кінцевою точкою дослідження був рівень функціональної незалежності через 90 діб після розвитку II, досягнутий у 165 пацієнтів основної групи і у 143 пацієнтів групи плацебо [20]. Подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження ATLANTIS було присвячено вивченню ефективності та безпеки внутрішньовенного введення rt-PA в період від 3 до 5 годин від початку II в порівнянні з плацебо. На 90-ту добу 32% пацієнтів групи плацебо і 34% пацієнтів, що отримали тромболітичну терапію, мали оцінку за шкалою NIHSS менше 1 балу, показники смертності були дещо нижче у пацієнтів групи плацебо і склали 11,0 і 6,9% в основній і контрольній групах відповідно ($p=0,09$). Відсоток геморагічних ускладнень був також вище в групі rt-PA: симптомні внутрішньо-мозкові крововиливи були зареєстровані у 7% пацієнтів групи rt-PA і у 1,1% пацієнтів групи плацебо, фатальні внутрішньо-мозкові крововиливи - у 3,0 і 0,3% пацієнтів відповідно. Враховуючи такі проміжні результати, дослідження було припинено через недостатність доказів ефективності тромболітика у часовому інтервалі від 3 до 5 год. після II [12].

Таким чином, в результаті досліджень ECASS II і ATLANTIS не було виявлено статистично значимої переваги rt-PA щодо первинних кінцевих точок при терапії за межами перших 3 год. У наступні роки було опубліковано кілька великих метааналізів з питань внутрішньовенної тромболітичної терапії в ангіоневрології [50]. Особливої уваги заслуговує об'єднаний аналіз індивідуальних даних 2799 пацієнтів, до якого увійшли дослідження NINDS, ECASS I і II, AT-

LANTIS (так званий pooledanalysis), який продемонстрував, що навіть протягом 3-годинного вікна більш ранній початок лікування призводить до кращих результатів. У цьому дослідженні не було виявлено збільшення смертності (насамперед внаслідок геморагічних ускладнень) на тлі тромболітичної терапії розпочатої у інтервалі від 3,0 до 4,5 год. після розвитку інсульту [18].

Ці дані стали передумовою до проведення міжнародного подвійного сліпого плацебоконтролюємого дослідження ECASS III, метою якого була оцінка ефективності та безпеки терапії rt-PA у пацієнтів з II в терапевтичному вікні від 3,0 до 4,5 год. Позитивного ефекту від терапії вдалося досягти у 52,4% пацієнтів, залучивши тромболітичну терапію, і у 45,2% пацієнтів групи плацебо ($p = 0,04$). При цьому, незважаючи на збільшення частоти симптомних внутрішньо-мозкових крововиливів в групі тромболітичної терапії (2,4% порівняно з 0,2% у групі плацебо, $p = 0,008$), не було виявлено статистично значущих відмінностей у показниках летальності (7,7 і 8,4% в основній і контрольній групах відповідно, $p = 0,68$). Таким чином, головний висновок дослідження - це ефективність тромболітичної терапії у терапевтичному вікні від 3,0 до 4,5 год. [21].

У 2010 р. був опублікований об'єднаний аналіз індивідуальних даних (pooledanalysis) 3670 пацієнтів, до якого увійшли дослідження NINDS, ECASS I-III, ATLANTIS і EPITHET, що підтвердив ефективність і безпеку внутрішньовенної тромболітичної терапії у вікні терапевтичних можливостей 0-4,5 год. від початку розвитку неврологічної симптоматики при II [30].

У 2001 р. був створений міжнародний інтернет-регістр призначення rt-PA SITS-MOST. Критеріями включення в регістр були випадки призначення rt-PA пацієнтам 18-80 років протягом перших 3 год. II. У 2007 р. були опубліковані узагальнені дані 6483 пацієнтів регістра з 285 центрів і 14 країн. Частота таких показників безпеки тромболітичної терапії в реєстрі SITS-MOST, як фатальні геморагічні ускладнення і смертність на 90-ту добу, склала 0,3 і 11,0% відповідно, що в цілому узгоджується з даними, отриманими в дослідженні NINDS. Надзвичайно важливий показник ефективності тромболітичної терапії – рівень функціональної незалежності - склав у реєстрі SITS- MOST 55% [47].

У 2010р. були опубліковані узагальнені дані 23942 пацієнтів регістра SITS-MOST, в тому числі 21566 пацієнтів, яким тромболітична терапія була проведена протягом перших 3 год. II, і 2376 пацієнтів, пролікованих rt-PA протягом 3,0-4,5 год. після розвитку II. Частота симптомних і фатальних геморагічних ускладнень за період спостереження 3 міс. і показник летальності на 90-ту добу склали 2 і 12% відповідно як у пацієнтів, яким тромболізіс був проведений в 3-годинний інтервал вікна терапевтичних можливостей, так і у тих, у яких він був виконаний у строки 3,0-4,5 год. від розвитку II, що в цілому узгоджується з даними, отриманими в дослідженні NINDS. Надзвичайно важливий показник ефективності тромболітичної терапії – рівень функціональної незалежності - склав у реєстрі SITS-MOST 55% [47]. У 2010 р. були опубліковані узагальнені дані 23942 пацієнтів регістра SITS-MOST, в тому числі 21566 пацієнтів, яким тромболітична терапія була проведена протягом перших 3 год. II, і 2376 пацієнтів, пролікованих rt-PA протягом 3,0-4,5 год. після розвитку II. Частота симптомних і фатальних геморагічних ускладнень за період спостереження 3 міс і показник летальності на 90-ту добу склали 2 і 12% відповідно як у пацієнтів, яким тромболізіс був проведений в 3-часовий інтервал вікна терапевтичних можливостей, так і у тих, у яких він був виконаний у строки 3,0-4,5 год від розвитку неврологічної симптоматики. При цьому інтегративний показник ефективності тромболітичної терапії - рівень функціональної

незалежності – склав в реєстрі SITS-MOST 57 і 60% для пацієнтів, яким була проведена терапія rt-PA в перші 3 год і в інтервалі 3,0-4,5 год. відповідно [8].

Основні покази і протипокази для проведення ТЛТ

при ішемічному інсульті

Показання для внутрішньовенної ТЛТ:

1. Клінічний діагноз ішемічного інсульту.
2. Вік від 18 до 80 років.
3. Час не більше 4,5 годин від початку захворювання.

Протипоказання для внутрішньовенної ТЛТ:

1. Час появи перших симптомів більше 3 год. від початку захворювання або не відомий (наприклад «нічний» інсульт).

2. АТ систолічний більше 185 мм. рт. ст., АТ діастолічний більше 105 мм. рт. ст.

3. КТ- та/або МРТ-ознаки внутрішньочерепного крововиливу, пухлини мозку, артеріовенозної мальформації, абсцесу мозку, аневризми церебральних судин.

4. КТ- та/або МРТ-ознаки обширного інфаркту мозку: вогнище ішемії поширюється на територію більшу 1/3 басейну середньої мозкової артерії.

5. Бактеріальний ендокардит.

6. Гіпокоагуляція:

- прийом непрямих антикоагулянтів і МНО менше 1,5;
- у попередні 48 годин вводився гепарин та АЧТЧ вище норми.

7. Попередні інсульт або тяжка черепно-мозкова травма на протязі 3 місяців.

8. Неврологічні симптоми за час спостереження істотно регресували, легкий інсульт (NIHSS менше 4 балів).

9. Важкий інсульт (NIHSS більше 24 балів).

10. Легкі і ізольовані неврологічні симптоми (дизартрія, атаксія).

11. Проводиться диференціальна діагностика з субарахноїдальним крововиливом.

12. Геморагічні інсульти в анамнезі.

13. Інсульти будь-якого генезу в анамнезі у хворого на цукровий діабет.

14. Інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців.

15. Шлунково-кишкові кровотечі або кровотечі з сечостатевої системи за останні 3 тижні.

16. Великі операції або важкі травми за останні 14 днів, малі операції або інвазивні втручання в останні 10 днів.

17. Пункції артерій, що важко притискаються за останні 7 днів.

18. Вагітність, а також 10 днів після пологів.

19. Кількість тромбоцитів менше $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

20. Глюкоза крові менше 2,7 ммоль/л або більше 22 ммоль/л.

21. Геморагічні діатези, включаючи ниркову і печінкову недостатність. Цироз, портальна гіпертензія (варикозне розширення вен стравоходу) чи наявний гострий гепатит, активна виразка шлунка чи 12-палої кишки, виразковий коліт, гострий панкреатит.

22. Дані про кровотечу або гостру травму (перелом) на момент огляду.

23. Низький ступінь самообслуговування до інсульту (за модифікованою шкалою Ренкіна менше 4 балів).

24. Судомні напади в дебюті захворювання, якщо немає впевненості, що напад є клінічною маніфестацією ішемічного інсульту з постіктальним резидуальним дефіцитом в анамнезі.

Критерії ефективності

Ефективність і успішність ТЛТ визначається клінічною динамікою та розвитком ускладнень, зокрема геморагічної трансформації (ГТ) вогнища. Відповідно до протоколу реєстра тромболізу Safe Implementation of Treatment for Stroke (SITS) стан пацієнтів (за шкалою NIHSS, РКТ головного мозку) необхідно оцінювати до проведення ТЛТ, через 24 год., на 7-у добу і через 3 міс після появи ознак захворювання [45]. Випадки поліпшення стану із зменшенням балів за NIHSS на 3 і більше пунктів через 1 добу після початку захворювання згідно з протоколом дослідження CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus by Ultrasound Trial) розцінюються як «драматичне поліпшення» [9]. Кінцеві результати оцінюються за Mrs, згідно з якою 0-1 бал відповідає сприятливого результату, а 0-2 бали - виходу на незалежність у повсякденному житті. Реканалізація після проведення внутрішньовенної ТЛТ верифікується на підставі даних ультразвукової транс краніальної доплерографії (УЗДГ) або транскраніального дуплексного сканування (ДС) і даних магнітно-резонансної томографії (МРТ) або РКТ ангіографії. УЗДГ-моніторингування при оцінці реканалізації або реоклюзії чинить додатковий вплив ультразвуком, покращуючи ефект фібринолізу (при постійному зондуванні в діагностичному режимі 2 МГц).

Підтвердження геморагічної трансформації після ТЛТ здійснюється на підставі даних РКТ або за результатами МРТ в режимі T2GRE. Ранні геморагічні трансформації, що виникають в інтервалі до 36 год. від початку проведення ТЛТ, пов'язані з реканалізаційною терапією. Пізні (розвинулися пізніше 36 год. від дебюту захворювання) не пов'язані з ТЛТ.

Геморагічна трансформація визначається як симптомною, якщо розвиток трансформації призводить до поглиблення неврологічної симптоматики на 4 бали і більше за шкалою NIHSS або смерті пацієнта [23]. Частота геморагічної трансформації при внутрішньовенній ТЛТ за даними реєстра SITS-MOST - 8,5%, ECASS-III - 2,4%. При проведенні внутрішньо-артеріальної ТЛТ згідно з аналізом 27 різних досліджень в середньому становить 9,5% [32], за даними PROACT II [15] - 10,2%. M.G. Lansbergetal. (2007) виділяють наступні важливі фактори, пов'язані з підвищеним ризиком ускладнень у вигляді внутрішньочерепних крововиливів після використання rt-PA: підвищений рівень глюкози, цукровий діабет в анамнезі, виражені симптоми інсульту, літній вік, тривалий проміжок часу до лікування, попередній прийом ацетилсаліцилової кислоти, застійна серцева недостатність у анамнезі, недостатня активність інгібітора активатора плазміногену, порушення протоколу проведення системного тромболізу [33].

Летальність при внутрішньовенній ТЛТ складає 15,5% по даним реєстра SITS-MOST і 7,7% - за результатами ECASS-III. При внутрішньо-артеріальній ТЛТ, за даними PROACT II, летальність склала 25,0% і встановлена в 27,2% за результатами сукупної оцінки Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke [32]. У випадку розвитку потенційно небезпечної кровотечі введення альтеплази має бути припинено. Необхідність в заміщенні факторів згортання крові відсутня внаслідок короткого періоду напіввиведення альтеплази. Провідним чинником, пов'язаним з геморагічною трансформацією вогнища, є час проведення ТЛТ. Актуальне питання, що може бути предиктором ускладнень або, навпаки, запорукою успішності ТЛТ, особливо у випадках виходу за межі 3-4,5-годинного терапевтичного вікна, коли за умови навіть

повної реканалізації на перший план виступає реперфузійне пошкодження з посиленням ішемічного ушкодження речовини мозку або формуванням геморагічної трансформації [2].

Особливого значення набуває концепція ішемічного вогнища з оцінкою ступеня гіперперфузії в басейні причинної судини, що визначає глибину і оборотність пов'язаних з нею ушкоджень. Методами оцінки перфузійних характеристик служать PKT-перфузія та MPT-перфузійно-зважений режим (PWl). Останній актуалізується в поєднанні з визначенням дифузійно-зваженого вогнища (дифузійно-зважений режим MPT-DWI), що більшою мірою відображає «ядро» - необоротну зону ішемічного ураження.

Прогностично сприятливою для ТЛТ вважається ситуація, коли обсяг PWl або PKT-перфузійного вогнища значимо перевищує «ядерну» зону, формуючи так звану дифузійно-перфузійну невідповідність, або mismatch [25]. У багатоцентрових дослідженнях EPITHET, DEFUSE, DIAS II, TENECTEPLASE була показана успішність внутрішньовенної ТЛТ в межах розширеного 6-годинного терапевтичного вікна при дослідженні MPT PWl/DWI mismatch і було доведено отримання кращих результатів після ТЛТ, заснованої на даних показника дифузійно-перфузійної невідповідності [39]. У той же час постійно відбувається визначення найбільш об'єктивного показника для оцінки mismatch в предикції успішної реперфузії. У дослідженнях EPITHET, DEFUSE найбільш інформативними і значущими вимірюваними характеристиками перфузійних режимів PKT і MPT в оцінці зони гіперперфузії було визначено показники MPT-PWl Tmax (середній час, необхідний будь-якій з частинок для проходження через тканину після їх введення більше 4 с) і MTT (meantransittime - середній час, необхідний будь-якій з частинок для проходження через тканину після їх введення більше 10 с), що асоціюється ксеноновим PKT - CBF (cerebralbloodflow - швидкість надходження контрасту в досліджувану тканину, мл/100 г/хв.) менше 20 мл/100 г/хв. При цьому встановлено, що кращі результати ТЛТ відзначалися при визначенні обсягу вогнища по DWI менше 25 мл, а найгіршими респондерам виявилися хворі з DWI-зоною, що перевищує 70 мл [41]. Важливим є питання про те, якою мірою реканалізація відповідає реперфузії. Незважаючи на те, що в тому ж дослідженні EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombotic Evaluation Trial) виявлена кореляція реперфузії з реканалізацією, відзначається, що саме реперфузія є предиктором успішності тромболітичної терапії, а реканалізація сама по собі не може бути незалежним предиктором результату [14]. Власний досвід ТЛТ демонструє, що успішна реканалізація не завжди призводить до ефектної реперфузії. Так за умови пізньої реканалізації під кінець терапевтичного вікна або при великому вогнищі реперфузійного пошкодження, що супроводжує ре каналізацію оклюзованої судини, може дати негативний ефект з розвитком швидкого набряку головного мозку, симптомної геморагії, нерідко з летальним результатом. Особливо це характерно для пізніх ендovasкулярних втручань [5, 6].

Одним із небажаних критеріїв для ТЛТ вважаються ранні PKT-ознаки ішемії, що визначаються у 30% хворих з II. Світовий досвід ТЛТ показав, що цей фактор не може перешкоджати проведеному тромболізу за винятком випадків виявлення дуже великого вогнища або видимого «з першого погляду» вогнища, яке чітко обмежене вираженою демаркаційною зоною. Розмір вогнища в цілому є каменем спотикання у відборі хворих на ТЛТ. У «критеріях» визначена величина вогнища, що не перевищує, за даними PKT, 1/3 зони васкуляризації середньої мозкової артерії (СМА). У той же час PKT на ранніх етапах ішемії не є достатньо інформативним. Тому в тих судинних центрах, де є високопольний магнітно-резонансний томограф, бажано визначення вогнища методом MPT-DWI як найбільш показового при ранніх ознаках ішемії. При оцінці обсягу ішемічного вогнища як PKT, так і MPT в рутинній практиці найбільш зручно використовувати шкалу ASPECTS Score, що складається з 10 пунктів (балів), які визначають конкретні області басейну СМА.

Зацікавленість більше 3 областей (3 балів) передбачає обсяг ішемії більше 100 мл, що перевищує допустимий для ТЛТ. Зацікавленість всієї зони васкуляризації СМА сполучена з важкої клінікою і обмеженням застосування реперфузійних технологій. Прогнозування результатів при великому вогнищі ішемії також можливо за допомогою MPT-PWI оцінки. Критерієм «злюкисної» ішемії (malignantprofile) є обсяг $PWI > 125 \text{ млTmax} > 8 \text{ с}$. При цьому реперфузія призводить до гірших наслідків у 89% випадків, відповідає 5-6 балам за mRS, в той час як без реперфузії негативний результат спостерігався у 30% хворих зі «злюкисним» профілем ішемії. Прогнозується велике вогнище, а відповідно і найгірший результат з ТЛТ і без неї при виявленні симптому гіперденсивності СМА (СГСМА) за РКТ. Дослідження Р. Heinrich і співавт. (2007) [33] показали високу летальність (до 13%) і найгірший результат внутрішньовенної ТЛТ при СГСМА щодо ендovasкулярних втручань, зокрема внутрішньо-артеріальної ТЛТ. У той же час після внутрішньовенної ТЛТ майже у 1/2 пацієнтів феномен гіперденсивності СМА зникає між 22 і 36 год., що асоціюється у 41,5% хворих цієї групи з виходом на незалежність у повсякденному житті через 3 міс, а в осіб з збереженням після тромболізу СГСМА хороший результат зафіксований тільки у 19% [26, 27]. Це визначає необхідність індивідуалізованого підходу з максимальним використанням діагностичних прийомів для вибору тактики ведення та успішності в лікуванні даної категорії хворих.

Проблемні питання селективного внутрішньо-артеріального тромболізу, механічної реканалізації і їх комбінації з системною ТЛТ

Одним з актуальних питань стає технологія проведення поетапної ТЛТ з переходом від внутрішньовенного до внутрішньо-артеріального тромболізу rtPA, так званий bridging, за умови безуспішності внутрішньовенної ТЛТ. Даний комбінація була запропонована як метод, що дозволяє вирішити тимчасову затримку при підготовці до виконання внутрішньо-артеріальної ТЛТ [43]. Однак вищеприписана технологія народжує питання, коли переходити на 2-й етап і чи має сенс втрачати час при завідомо малій успішності ТЛТ; якими дозами тромболітика проводити 1-й внутрішньовенний етап ТЛТ; який препарат при внутрішньо-артеріальній ТЛТ використовувати, оскільки основними багаточетовими дослідженнями, що дозволили рекомендувати медикаментозний внутрішньо-артеріальний тромболізіс в медичній практиці були дослідження з проурокиназою - PROACT I, II (Pro-Urokinase for Acute Cerebral Thromboembolism), MELT (Middle cerebralartery Embolism Local fibrinolytic intervention Trial) [40]. Умова неможливості застосування антитромботичних засобів після внутрішньовенної ТЛТ також ускладнює ефективне застосування ендovasкулярних технологій, при яких використання цієї групи препаратів необхідно.

Вивчення поетапного тромболізу становило завдання рандомізованого дослідження EMS (Emergency Management of Stroke) [31]. Результати дослідження показали, що відновлення кровотоку вдалося досягти у 55% пацієнтів, а рівень геморагічних ускладнень склав 11,8%. Триває багаточетрове дослідження IMS 3 (Interventional Management of Stroke trial 3) [34], у якому оцінюється стандарт застосування rt-PA bridging в комбінації і без інших ендovasкулярних технологій. Прийнято, що внутрішньовенна ТЛТ при відповідності алгоритмам ТЛТ завжди повинна бути стартовою і може починатися вже в межах відділення комп'ютерної томографії. При припущенні можливої безуспішності внутрішньовенної ТЛТ необхідно відразу ж розгорнути рентгенангіохірургічну операційну. До внутрішньо-артеріальних втручань внутрішньовенно rt-PA може бути введено в половинній дозі з

розрахунку 0,9 мг/кг маси тіла або в повній дозі з розрахунку 0,6 мг/кг. Перше рандомізоване дослідження внутрішньо-артеріальної ТЛТ в межах 6-годинного терапевтичного вікна (медіана 5 год.), PROACT II (9 мг проурокинази з низькими дозами гепарину), при оклюзії M1-і M2-сегментів СМА продемонструвало кращі результати (0-2 бали за mRS) через 3 міс у 40% пацієнтів в порівнянні лише з 25% результатом у контрольній групі. Хороші результати в цьому дослідженні (до 66%) асоціювалися з реканалізацією. У той же час порівняльна оцінка внутрішньовенної і внутрішньо-артеріальної ТЛТ показала успішність і безпеку застосування останньої в максимально ранні, відповідні рекомендаційним для внутрішньовенної ТЛТ терміни від початку інсульту [11, 36]. Однак для цього необхідна цілодобова робота рентгенохірургічного відділення в спеціалізованому центрі, що має ангіохірургічну установку, і досвідчених сертифікованих фахівців. У рутинній практиці цей досвід не застосовується і пріоритетним в ініціації ТЛТ є внутрішньовенний тромболізис.

Згідно ESO і American Stroke Association, ASA (Американська асоціація інсульту) внутрішньо-артеріальний тромболізис показаний пацієнтам з ІІ внаслідок оклюзії СМА, які мають виражений неврологічний дефіцит (не менше 10 балів за NIHSS) у 6-годинному терапевтичному вікні і яким не показаний внутрішньовенний тромболізис або які мають відносні протипоказання до проведення внутрішньовенного тромболізу, наприклад недавнє хірургічне втручання. Внутрішньо-артеріальна ТЛТ володіє певною перевагою. Так, використовуються менші дози тромболітиків, препарат доставляється безпосередньо до місця оклюзії, частота реканалізації вище в порівнянні з внутрішньовенним тромболізисом при оклюзії судин великого і середнього калібру, що сягає більше 70% [5, 6]. У той же час підкреслюється, що можливість проведення внутрішньо-артеріального тромболізу не повинна перешкоджати виконанню внутрішньовенного тромболізу.

Є безліч пілотних досліджень з використання різних інтервенційних методів реканалізації. Найбільш перспективним вважається застосування механічних методів при оклюзії базиллярної артерії. До сьогодняшнього дня немає критеріїв вибору ендovasкулярних технологій. У рекомендаціях ESO 2008 зазначено, що в якості додаткового методу лікування гострої оклюзії середньої мозкової артерії протягом 6-годинного терапевтичного вікна рекомендується лише внутрішньо-артеріальний тромболізис.

ВИСНОВОК

Таким чином, ми бачимо, що велика доля успіху у запровадженні ефективного лікування методом тромболізу є правильна організація, стандартизація протоколів і підготовка кваліфікованих кадрів. Дане питання наразі є актуальним як ніколи, адже сьогодні на відміну від 2003 року ми маємо необхідний кваліфікований персонал, матеріально-технічну базу, зацікавленість населення і всіх ланок охорони здоров'я України. Це продовжує мотивувати неврологів до вдосконалення способу реперфузії і пошуку нових технологій для досягнення максимальної успішності ТЛТ, поліпшення клінічних результатів, мінімізації ускладнень і летальності, що в перспективі сприяє збільшенню кількості випадків успішного тромболізу в нашій країні.

Література

1. Зозуля І.С., Боброва В.І., Зозуля А.І., Бредіхін О.В. Діагностика, комплексне лікування, реабілітація, профілактика і організаційні заходи з питань церебрального інсульту. Київ. 2004.

2. Зозуля Ю.П., Волошин П.В., Міщенко Т.С. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу. Метод. рекомендації. Київ. 2005.

3. Полицук Н.Е., Гуляев Д.В. Что делать? Или необходимость организационных изменений в борьбе с инсультом в Украине. Doctor. 3: 7 – 9.

4. Суслина З.А. и др. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М. 2009.

5. Хасанова Д.Р., Демин Т.В., Володюхин М.Ю., Сайхунов М.В. Особенности применения реперфузионных технологий в период «терапевтического окна» ишемического инсульта. Невролог.журн. 2009, 5: 28–31.

6. Хасанова Д.Р., Сайхунов М.В., Демин Т.В. и др. Опыт реканализационной терапии у больных с ИИ в условиях Межрегионального клинико-диагностического центра, г. Казань. Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова. 2008, 22: 22–29.

7. Adams H. et al. Stroke. 2007, 38.

8. Ahmed N. et al. Lancet Neurology. 2010, 9.

9. Alexandrov A.V., Demchuk A.M., Burgin W.S. et al. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: Phase I. Findings of the CLOTBUST Trial. J Neuroimaging. 2004, 14: 113–117.

10. Bladin C., Fink J., Tress B. et al. Transformation Postthrombolysis Blood Pressure Elevation Is Associated With Hemorrhagic. Stroke. 2010, 41: 72–77.

11. Ciccone A., Valvassori L., Ponzio M. et al. The SYNTHESIS Investigators. Ischemic stroke. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial. Neuro. Intervent. Surg. 2010, 2: 74–79, doi:10.1136/jnis.2009.001388.

12. Clark W.M. JAMA. 1999, 282.

13. Delgado O., Maisterra J., Alvarez-Sabin et al. Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute. Neurology. 2008, 71: 552–558.

14. De Sieva D.A., Fink J.N. et al. Assessing Reperfusion and Recanalization as Markers of Clinical Outcomes After Intravenous Thrombolysis in Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Tial (EPITHET). Stroke. 2009, 40: 2872–2874.

15. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke: Pro-Urokinase in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA. 1999, 282 (21): 2003–2011.

16. Furie K.L. et al. Stroke. 2011, 42.

17. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008, 25 (5): 457–507.

18. Hacke W. et al. Lancet. 2004, 363.

19. Hacke W. et al.; ECASS Study Group. JAMA. 1995, 274.

20. Hacke W. et al. Lancet. 1998, 352.

21. Hacke W. et al. N. Engl. J. Med. 2008, 359.

22. 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 (9411): 768–774.

23. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 2008, 359 (13): 1317–1329.

24. Heiss W.D. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. Stroke. 1983, 14: 329–331.

25. Kidwell C.S., Alger J.R., Saver J.L. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the

ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003, 34: 2729–2735.

26. Kharitonova T., Ahmed N., Thoren M. et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan – prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. *Cerebrovasc. Dis.* 2009, 27: 51–59.

27. Kharitonova T., Thoren M., Ahmed N. et al. Disappearing hyperdense middle cerebral artery sign in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009, 80: 273–278.

28. Khatri P., Abrusso T., Yatts S.D. et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with success revascularization is time-depend. *Neurology*. 2010: 1066–1072.

29. Lansberg M.G. et al. *Stroke*. 2007, 38.

30. Lees K.R. et al. *Lancet*. 2010, 375.

31. Lewandowski C.A., Frankel M., Tomsick T.A. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of ischemic stroke: Emergency Management of stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*.

32. Lisboa C. et al. Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002, 33.

33. Mattle H.P., Arnold M., Georgiadis D. et al. Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke*. 2007. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492348.

34. Mauldin P.D., Simpson K.N., Palesch Y.Y. et al. For the IMS III Investigators. *Int J. Stroke*. 2008, 3: 138–44. [View the article] Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial.

35. Molina C.A. et al. *Stroke*. 2002, 33.

36. Moonis Intraarterial Thrombolysis Within the First Three Hours After Acute Ischemic Stroke in Selected Patients. *Stroke*. 2009, 40 (7): 2611–2612.

37. Myzoon A., Philip M., Curram J. et al. The Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke*. 2007, 38: 1905–1910.

38. 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.

39. Nishant K., Mishra M., Gregory W. et al. Mismatch – Based Delayed Thrombolysis. A Meta-Analysis. *Stroke*. 2010, 41 (1): 25–33.

40. Ogawa A., Mori E., Minematsu K. et al. Randomized trial of intra-arterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007, 38: 2633–2639.

41. Olivor J.M., Mlynash M., Zaharchuk G. et al. Perfusion MRI (Tmax and MTT) correlation with xenon CT cerebral blood flow in stroke patients. *Neurology*. 2009, 72: 1140–1145.

42. Rha J.H., Saver J.L. *Stroke*. 2007, 38.

43. Sekoranja L., Loulidi J., Yulmaz H. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2006, 37: 1805–1809.

44. Skvortsova V.I. et al. *Cerebrovasc. Dis.* 2011, 31.

45. The International Stroke Thrombolysis Register for Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS). 2001. European Stroke Conference.

46. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995, 333.

47. Wahlgren N. et al. Lancet. 2007, 369.
48. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. et al. Thrombolysis with alteplase 3–4,5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet. 2008, 372 (9646): 1303–1309.
49. Wardlaw C., Wardlaw J. Br. Med. J. 2003, 326.
50. Wardlaw J.M. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2003, 3.CD000213.
51. <http://health.unian.net/ukr/detail/239888>.
52. <http://health-ua.com/articles/4961.html>.

И. С. Зозуля, Ю.Н. Мартынчук

Эффективность применения тромболитической терапии при ишемическом церебральном инсульте

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев,

Клиническая больница «Феофания» г. Киев

Цель. Изучена эффективность применения тромболитической терапии при ишемическом инсульте.

Методы. Новые подходы к лечению ишемического инсульта включали применение современных высокоэффективных методов реперфузии веществ головного мозга в первые часы заболевания, что позволяет предостеречь развитие необратимого повреждения веществ головного мозга или уменьшить его объем, то есть минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита.

Результаты. Проанализированы результаты многоцентровых рандомизированных международных клинических исследований, посвященных изучению проблемы тромболитической терапии при остром нарушении мозгового кровообращения по типу ишемии, приведены доказательные клинические рекомендации по применению альтеплазы, рассмотрены возможности комбинации методов тромболитической терапии, показания и противопоказания к ее проведению, освещены подходы к оценке эффективности проводимой терапии.

Вывод. Большая доля успеха во внедрении эффективного лечения методом тромболиза это правильная организация, стандартизация протоколов и подготовка квалифицированных кадров. Данный вопрос актуальный как никогда, ведь сегодня в отличие от 2003 года мы имеем необходимый квалифицированный персонал, материально-техническую базу, заинтересованность населения и всех отраслей здравоохранения Украины. Это продолжает мотивировать неврологов к усовершенствованию способа реперфузии и поиску новых технологий для достижения максимальной успешности ТЛТ, улучшения клинических результатов, минимизации осложнений и летальности, что в перспективе будет способствовать увеличению количества случаев успешного тромболиза в нашей стране.

Ключевые слова: церебральный инсульт, тромболитическое лечение, терапия, эффективность, применение.

I. Zozulia, M. Martynchuk

Efficacy of thrombolytic therapy in case of ischemic cerebral stroke

ShupykNational Medical Academy of Postgraduate Education , Kyiv,
Clinical hospital "Feofaniya", Kyiv

Aim. To study the effectiveness of using thrombolytic therapy in case of ischemic stroke.

Methods. The new approaches to the treatment of ischemic stroke included the use of up-to-date highly efficient methods of reperfusion of brain substance in the early hours of the disease. Such approaches prevent the development of irreversible damage to the brain substance or minimize the severity of residual neurological deficit.

Results. There have been analyzed results of many randomized international clinical trials on studying the problem of thrombolytic therapy in case of acute cerebrovascular diseases. The clinically demonstrable recommendations on using alteplase have been made considered. The possible combinations of methods of thrombolytic therapy, indications and contra- indications for its conducting have been considered. There have been discussed approaches to evaluating effectiveness of the therapy.

Conclusion. To great extend the successful introducing effective treatment by thrombolysis method depends on proper organization, standardization of protocols and training of qualified personnel. This issue is highly relevant currently because today, unlike 2003, we have the necessary qualified personnel, material and technical basis, the interest of the population and all representatives of health care system of Ukraine. There is a motivation for neuroscientists to improve the method of reperfusion and find new technologies to maximize the success of thrombolytic therapy, improve clinical outcomes, minimize complications and mortality. The perspective of increasing the number of cases of successful thrombolysis in our country can be realized.

Key words: cerebral stroke, thrombolytic treatment, therapy, effectiveness, use.

© I.B. KIT, 2013

I.B. Kit

ПЕРЕБІГ ФАТАЛЬНОГО ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Вступ. Серед пріоритетних проблем клінічної неврології судинні захворювання головного мозку в зв'язку з їх високою медико-соціальною значимістю міцно утримують лідируюче положення. Незважаючи на сучасні технології діагностики і лікування, наслідки захворювань лишаються незадовільними. Це пов'язано з високими показниками смертності, а також значною інвалідизацією пацієнтів.

Мета. Аналіз клініки фатального геморагічного інсульту для більш поглибленого вивчення перебігу даного захворювання.

Методи. Аналізу підлягали 93 історії хвороб осіб, що були госпіталізовані в нейросудинне відділення КМКЛШМД протягом 2009-2012 рр., та померли від геморагічного інсульту до 21 доби. Проведено динамічний аналіз клінічного неврологічного, загально-соматичного, нейровізуалізаційного обстеження (МРТ,СКТ).