

в мышцы, гепатоциты, нейроны, клетки плаценты и другие энергоемкие, насыщенные митохондриями клетки организма, что препятствует формированию инсулинорезистентности. Поэтому многие исследователи рекомендуют больным с сахарным диабетом диету, обогащенную магнием [34].

Следует помнить, что магний поступает в организм только с пищей и водой. Средняя суточная потребность взрослого человека составляет 300–400 мг магния. При составлении рекомендаций по питанию следует учитывать не только количественное содержание магния в продуктах питания, но и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т. д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т. д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает. Поэтому летом, когда в меню много свежих фруктов, овощей и зелени, частота встречаемости и глубина дефицита магния уменьшаются. Также важно уделять большое внимание составу потребляемой воды. Применяемые методы очистки питьевой воды во многих городах России неблагоприятно влияют на баланс эссенциальных микроэлементов. В то же время в природе существует богатая магнием минеральная вода: в Кавминводах (Лысогорская, Баталинская, пятигорские и кисловодские нарзаны), Словении (Донат), Забайкалье, Крыму [4].

У пациентов с распространенным атеросклерозом периферических артерий имеет место низкий уровень магния в сыворотке крови, что указывает на высокий риск неврологических осложнений и требует срочной дотации магния. Доказано, что на фоне магниальной терапии оротатом магния снижается чувствительность эндотелиоцитов

к вазоконстрикторным воздействиям, восстанавливаются нормальная сосудистая реактивность и АД, а также улучшается липидный спектр [35, 36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема дефицита магния и его роли в патогенезе многих заболеваний определяет широкое применение магнийсодержащих препаратов в клинической практике. Эти препараты играют немаловажную роль в лечении и профилактике артериальной гипертензии и ЦВЗ благодаря универсальному множественному влиянию магния на процессы нейропротекции, нейропластичности и вазопротекции [37]. Сульфат магния составляет неотъемлемую часть терапии на догоспитальном этапе и в острейший период инсульта, обеспечивая мозг потенциально защитными агентами и создавая основу для проводимой в дальнейшем невровосстановительной терапии. В последующем включение оротата магния в комплексное лечение и профилактику инсульта позволяет добиваться стабильных положительных клинических результатов [38].

## Литература

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step-by-step instruction. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
2. Barbaggio M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res.* 2009;22(4):235–246.
3. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы. *Неврология и психиатрия им. Корсакова.* 2002;12:45–49. [Gromova O.A., Nikonov A.A. The role and importance of magnesium in the pathogenesis of diseases of the nervous system. *Neurology and Psychiatry named after Korsakov.* 2002;12:45–49 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Применение системной тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте в практике врача-невролога: эффективность, безопасность, факторы, ограничивающие использование метода

А.А. Голдин

Региональный сосудистый центр ГБУЗ С «Городская больница № 1», Севастополь

## РЕЗЮМЕ

*Ишемический инсульт (ИИ) — острая медико-социальная проблема. Тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием альтеплазы, являясь одним из важных средств совершенствования системы медицинской помощи при инсульте (как наиболее эффективный и безопасный метод), по данным Минздрава России, применяется пока недостаточно часто.*

*В статье рассматриваются возможности практического применения системной ТЛТ в условиях сосудистого центра, приводятся данные эффективности метода у пациентов с диагнозом ИИ, уделяется внимание факторам, ограничивающим использование ТЛТ, и оценивается результативность тромболитических процедур в различных по возрасту группах. Приводимые в статье данные подтверждают выводы отечественных и зарубежных исследователей о достаточно высокой безопасности и результативности системного тромболитического лечения с применением альтеплазы и позволяют оценить метод системной ТЛТ в современной практике врача-невролога как важный и достаточно эффективный инструмент оказания экстренной помощи больным с острым ИИ. Однако целый ряд объективных факторов ограничивают его применение, что свидетельствует об актуальности дальнейшего поиска оптимальных способов лечения больных с острым ИИ.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, терапевтическое окно, тромболитическая терапия, тромболитизис, фибринолитик, альтеплаза.  
**Для цитирования:** Голдин А.Л. Применение системной тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте в практике врача-невролога: эффективность, безопасность, факторы, ограничивающие использование метода. РМЖ. 2020;8:12–15.

## ABSTRACT

**Systemic thrombolytic therapy for patients with acute ischemic stroke in the practice of a neurologist: efficacy, safety and factors limiting the use of the method**

A.L. Goldin

*Regional Vascular Center of the City Hospital No. 1, Sevastopol*

*Ischemic stroke (IS) is an acute medical and social problem. Thrombolytic therapy (TT) with alteplase is still not used on the common basis, given its important role in improving the medical care system for preventing stroke (as the most effective and safe method), according to the Ministry of Health of the Russian Federation.*

*The article discusses the possibilities concerning the practical application of systemic TT at the Vascular Center, provides data on the method effectiveness in patients diagnosed with IS, pays attention to the factors limiting the use of the TT method, and evaluates the efficacy of thrombolytic procedures in various gender and age groups. Cited data confirm the conclusions of national and foreign researchers concerning high safety and efficacy of systemic thrombolysis with alteplase, and assess the method of system TT in the modern practice of a neurologist as an important and potent tool for emergency care of patients with acute IS. However, there is a number of objectively justified factors limiting its use that indicate the relevant problem of finding optimal ways to treat patients with acute IS.*

**Keywords:** ischemic stroke, therapeutic window, thrombolytic therapy, thrombolysis, fibrinolytic, alteplase.

**For citation:** Goldin A.L. Systemic thrombolytic therapy for patients with acute ischemic stroke in the practice of a neurologist: efficacy, safety and factors limiting the use of the method. RMJ. 2020;8:12–15.

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. Широкая распространенность и тяжесть последствий этого недуга делают его острой медико-социальной проблемой.

В марте 2018 г. в ходе обсуждения проекта «В объективе — инсульт» главным специалистом по медицинской реабилитации Минздрава России профессором Г.Е. Ивановой в качестве одной из проблем совершенствования системы медицинской помощи при инсульте было названо недостаточно частое применение тромболитической терапии (ТЛТ), которая в России проводится лишь в 3,5% случаев. В качестве ближайшей задачи определено увеличение этого числа до 5%, а в перспективе, с появлением новых технологий и средств, — до 40% [1].

Первый опыт использования тромболитических препаратов при ИИ был обнародован в США еще в 1958 г. [2]. Исследование результативности ТЛТ с применением фибринолизин-гепариновой смеси при ИИ, начатое в Советском Союзе в первой половине 1960-х гг., показало ее эффективность в первые 3–6 ч от начала ИИ. Тогда же были определены и основные показания и противопоказания к ТЛТ. Однако «широкое клиническое внедрение ТЛТ было отложено вследствие отсутствия точной диагностики характера церебрального инсульта и значительной частоты геморрагических осложнений» [2]. Новый этап в развитии ТЛТ при ИИ начался с внедрением в клиническую практику рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (ТАП) в сочетании с компьютерной и магнитно-резонансной томографией (КТ/МРТ-диагностикой), позволяющими точно установить характер инсульта [2]. В настоящее время частота ТЛТ в Европе и Северной Америке составляет 5–15%. В Российской Федерации число ТЛТ при ИИ в 2017 г. превысило 13 500 процедур, а, по данным Департамента здравоохранения, за первые 6 мес. 2018 г. в Москве ТЛТ получили 18,7% больных с ИИ, поступивших в специализированные сосудистые центры в первые 4,5 ч заболевания [2].

Системную ТЛТ с использованием альтеплазы исследователи оценивают как наиболее эффективный и безопасный метод реперфузии в первые 4,5 ч от начала развития ИИ [3]. Неинвазивное вмешательство, которое представляет собой внутривенный тромболитизис, — его главное достоинство; недостаток же заключается в невозможности полноценного контроля введения фибринолитика [3]. Применение альтеплазы называют «золотым стандартом» ТЛТ (системной и селективной) ИИ, поскольку данный препарат обладает умеренной избирательной активностью, у него отсутствуют антигенные свойства и крайне низок риск развития аллергических реакций [4].

Освоение методики системной ТЛТ севастопольскими неврологами началось в 2016 г. и стало возможным, как было сказано, благодаря внедрению в клиническую практику КТ и МРТ, позволяющих диагностировать характер инсульта. Создание в 2017 г. на базе 1-й городской больницы им. Н.И. Пирогова Регионального сосудистого центра (РСЦ) открыло возможность более широкого применения системной ТЛТ при остром ИИ, постепенно ставшей обычной практикой в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Так, по итогам 8 мес. 2019 г. в РСЦ поступили 1226 больных с диагнозом ИИ, из которых в терапевтическом окне находились 217 (16,8%) человек. Из них тромболитизис выполнен 127 (13,6%) пациентам (при целевом показателе 4%). Однако как на этапе освоения, так и в настоящий момент по-прежнему актуальными для нас, врачей-практиков, остаются вопросы, связанные с безопасностью и эффективностью данного метода, а также с индивидуальными проблемами пациентов, ограничивающими его применение.

**Цель работы:** на основе личного опыта применения ТЛТ попытаться: 1) систематизировать результаты, полученные при проведении тромболитических процедур, оценив их безопасность (развитие/отсутствие геморрагических осложнений и аллергических реакций) и эффективность с учетом пола и возраста пациентов; 2) определить факторы, ограничивающие применение ТЛТ.

## СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ниже приведены данные, характеризующие опыт одного врача. Подсчет примененных тромболитических процедур начат в июне 2018 г. (рис. 1). Всего с июня по декабрь 2018 г. проведено 44 процедуры ТЛТ, с января по июль 2019 г. — 37, таким образом, суммарно за рассматриваемый период эту процедуру выполнили 81 раз.

Анализ возможностей использования, эффективности ТЛТ выполнен на основе данных, полученных за период с января по июль 2019 г.

Заметим, что применить ТЛТ для оказания помощи пациентам с ИИ нам удалось лишь в 30% случаев. Какие же факторы ограничили применение ТЛТ?

По мнению исследователей данной проблемы [3], такими факторами являются:

- время начала проведения терапии;
- наличие и размер области мозга с потенциально обратимыми изменениями;
- особенности системной и локальной гемодинамики;
- факторы гемостаза;
- чувствительность вещества головного мозга к ишемии;
- степень повреждения гематоэнцефалического барьера [3].

Временной фактор, стоящий в этом перечне на первом месте, определяется наличием/отсутствием окна терапевтических возможностей (4,5 ч от момента начала развития инсульта). Наши наблюдения подтверждают его значимость среди всех препятствий, ограничивающих применение ТЛТ: из 103 больных, госпитализированных нами с диагнозом ИИ, 52 (50,5%) находились вне терапевтического окна (табл. 1). Однако в большинстве случаев даже при наличии окна терапевтических возможностей действовать приходилось в условиях крайнего срока, поскольку в реальных условиях мы часто сталкиваемся с одновременным поступлением сразу нескольких больных, требующих немедленного осмотра и диагностических процедур. Связанные с этим объективные затруднения приводят к неизбежным потерям и без того строго ограниченного времени. Быстрота и слаженность действий медперсонала, участвующего в процедуре ТЛТ, бесперебойная работа диагностического оборудования имеют при этом большое, часто решающее значение. В таблице 1 приводятся данные, иллюстрирующие соотношение между фактором времени и другими факторами, препятствующими проведению ТЛТ. Так, невозможность проведения тромболитической терапии в 17,5% случаев оказалась связана с наличием у пациентов таких противопоказаний, как неконтролируемая артериальная гипертензия, нарушение трофики в суставах и конечностях, проблемы свертываемости крови. Примерно в 2% случаев мы столкнулись с отказом пациентов от ТЛТ.

Помимо временного фактора, наличия противопоказаний, согласия больного и его родственников при проведении ТЛТ важно учитывать и возраст пациентов. Согласно инструкции по применению препарата альтеплазы, рекомендациям Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation), Российским клиническим рекомендациям по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте [5] больным моложе 18 лет проводить ТЛТ не следует, а пациентам старше 80 лет — проводить с особой осторожностью. Большинство исследователей сходятся во мнении, что проведение ТЛТ у лиц старше 80 лет не ассоциировано с увеличением осложнений, например геморрагической трансформацией очага пораже-

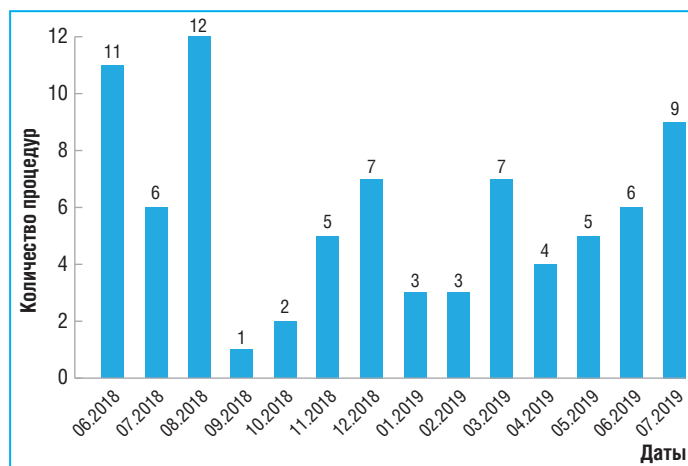


Рис. 1. Количество проведенных процедур ТЛТ с июня 2018 г. по июль 2019 г.

ния головного мозга, и, следовательно, не приводит к увеличению смертности [6]. Хорошая степень восстановления нарушенных неврологических функций (26–30%) служит доказательством того, что проведение тромболитической терапии у пациентов как в возрасте 80–89 лет, так и в возрасте 90–99 лет одинаково безопасно и эффективно [6].

Относительно пациентов молодого возраста (до 45 лет) приводятся данные, свидетельствующие о более благоприятном исходе заболевания с низкой частотой симптомной геморрагической трансформации и лучшей степени восстановления нарушенных неврологических функций [6]. На этом основании делается вывод о том, что ТЛТ эффективна и безопасна во всех возрастных группах. Однако чем старше больные, тем выше количество функционально неблагоприятных исходов и смертей [6].

Далее в нашей работе мы постарались проследить взаимосвязь эффективности и безопасности ТЛТ с полом и возрастом пациентов. Результаты ТЛТ оценивались следующим образом:

- положительная динамика — регресс неврологического дефицита при успешности реканализации и реперфузии;
- отсутствие динамики — не наблюдается каких-либо изменений вследствие отсутствия реканализации и/или развития необратимого повреждения вещества мозга в очаге поражения;
- отрицательная динамика — клиническое ухудшение (проявляется развитием осложнений, прежде всего геморрагических, реокклюзии или реэмболии или нарастанием отека головного мозга в случае незначительного эффекта ТЛТ).

Таблица 1. Соотношение между фактором времени и другими факторами, препятствующими проведению ТЛТ

Месяц	Пациенты с ИИ	Вне терапевтического окна	Отказ от ТЛТ	Имеют противопоказания	Выполнена ТЛТ
Март	20	13 (65%)	—	—	7 (35%)
Апрель	13	4 (30,7%)	—	5 (39,6%)	4 (30,7%)
Май	20	12 (60%)	—	3 (15%)	5 (25%)
Июнь	27	13 (48%)	—	8 (30%)	6 (22%)
Июль	23	10 (43,5%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	9 (39,1%)
<b>Итого</b>	<b>103</b>	<b>52 (50,5%)</b>	<b>2 (1,9%)</b>	<b>18 (17,5%)</b>	<b>31 (30,1%)</b>

**Таблица 2.** Результаты ТЛТ по половозрастным группам (январь – июль 2019 г.)

Возраст, лет	Пациенты, n (муж./жен.)	Результат ТЛТ, n (муж./жен.)		
		Положительная динамика	Отсутствует динамика	Отрицательная динамика
20–49	5 (2/3)	4 (2/2)	1 (–/1)	—
50–59	8 (4/4)	6 (2/4)	2 (2/–)	—
60–69	10 (5/5)	8 (4/4)	2 (1/1)	—
70–79	7 (5/2)	3 (2/1)	3 (3/–)	1(–/1)
80–89	6 (3/3)	2 (–/2)	2 (1/1)	2 (2/–)
90–99	1 (–/1)	1 (–/1)	—	—
<b>Итого</b>	<b>37 (19/18)</b>	<b>24 (10/14)</b>	<b>10 (7/3)</b>	<b>3 (2/1)</b>

В таблице 2 представлены данные, позволяющие проследить взаимосвязь эффективности ТЛТ и пола и возраста пациентов. Мы разделили наших пациентов на 6 возрастных групп: 1-ю (20–49 лет), 2-ю (50–59 лет), 3-ю (60–69 лет), 4-ю (70–79 лет); 5-ю (80–89 лет), 6-ю (90 и более лет). Оценка эффективности и безопасности ТЛТ (положительная динамика, отсутствие динамики, отрицательная динамика, отсутствие/наличие аллергических реакций) выполнена по результатам суточного наблюдения. Согласно Российским клиническим рекомендациям по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте в течение суток необходимо контролировать динамику неврологического статуса; положительная динамика в течение первых 24 ч после проведения ТЛТ, как правило, позволяет прогнозировать последующее хорошее восстановление [5].

Обобщая наши наблюдения, можно привести следующие данные.

- ♦ Общее количество пациентов, перенесших процедуру ТЛТ, — 37. Случаев аллергической реакции не установлено.

- ♦ Количество мужчин и женщин среди наших пациентов оказалось почти равным (19 и 18 человек соответственно).

- ♦ Самая старшая возрастная группа (90–99 лет) представлена единственным пациентом — женщиной 92 лет, у которой в результате ТЛТ отмечена положительная динамика (восстановление нарушений мимики и речи).

- ♦ Самая многочисленная группа (10 человек) — пациенты 60–69 лет, число мужчин и женщин одинаковое. Результаты ТЛТ в каждой из подгрупп совпали: у 4 мужчин и 4 женщин отмечено полное или частичное восстановление нарушенных функций (положительная динамика); у 1 мужчины и 1 женщины динамика отсутствовала (не произошло каких-либо изменений); показатель эффективности ТЛТ в этой группе самый высокий — 82%; отрицательная динамика у представителей этой группы не наблюдалась.

- ♦ По эффективности тромболитической процедуры возрастные группы могут быть ранжированы следующим образом:

- 1) 60–69 лет — 82%;
- 2) 20–49 лет — 80%;
- 3) 50–59 лет — 75%;
- 4) 70–79 лет — 43%;
- 5) 80–89 лет — 33%.

(Группа 90–99 лет, состоящая из 1 человека, в рейтинг не включена.)

- ♦ Случаи отрицательной динамики с летальным исходом отмечены в 2 группах (70–79 лет и 80–89 лет): у жен-

щины 79 лет и мужчины 84 лет. Однако в обоих случаях, по данным патолого-анатомического исследования, непосредственная связь летального исхода с перенесенной процедурой ТЛТ не установлена. В возрастной группе 80–89 лет отмечен 1 случай геморрагической трансформации (у мужчины 88 лет).

- ♦ Общее количество женщин, у которых после ТЛТ отмечено полное или частичное восстановление нарушенных функций (14 человек, 58%), превышает количество мужчин с положительной динамикой (10 человек, 42%).

- ♦ Общий показатель эффективности ТЛТ довольно высок и составляет 64,9% (24 человека из 37) против 8,1% (3 человека) случаев отрицательного эффекта и 27% (10 человек) — отсутствия какого-либо эффекта данной процедуры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных нами наблюдений позволяют сделать следующие выводы о достоинствах ТЛТ:

- достаточно высокая эффективность и безопасность системного тромболитика с применением альтеплазы;
- неинвазивность и низкий риск развития аллергических реакций;
- несмотря на определенное снижение показателей эффективности ТЛТ с увеличением возраста пациентов, они остаются достаточно высокими для того, чтобы рекомендовать этот метод лечения, в т. ч. пациентов старших возрастных групп.

Метод системной ТЛТ в современной практике врача-невролога — очень важный и достаточно эффективный инструмент оказания экстренной помощи больным с острым ИИ; однако целый ряд объективных факторов (в частности, жесткие временные рамки, наличие противопоказаний, невозможность полноценного контроля введения фибринолитика) ограничивают его применение. Следовательно, проблема поиска оптимальных способов лечения больных с острым ИИ по-прежнему актуальна.

## Литература

1. Калиновская Е. В России тромболитическая терапия при инсульте проводится только в 3,5% случаев. Фармацевтический вестник. (Электронный ресурс). URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/v-rossii-tromboliticheskaja.html>. Дата обращения: 18.10.19. [Kalinovskaya E. In Russia, thrombolytic therapy for stroke is carried out only in 3.5% of cases. Pharmaceutical Bulletin. (Electronic resource). URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/v-rossii-tromboliticheskaja.html>. Access date: 18.10.19 (in Russ.)].
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясманова А.А. и др. Тромболитическая терапия ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(12):4–14. [Gusev E.I., Martynov M.Yu., Yasamanova A.A. et al. Thrombolytic therapy of ischemic stroke. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakova. Special issues. 2018; 118(12):4–14 (in Russ.)].
3. Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова М.А. и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности. Фарматека. 2014;19:30–35. [Shamalov N.A., Anisimov K.V., Kustova M.A. et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke: predictors of safety and effectiveness. Farmateka. 2014;19:30–35 (in Russ.)].
4. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Занин С.А. и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Современное состояние проблемы. Современные проблемы науки и образования. 2016;4. (Электронный ресурс). URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24926>. Дата обращения: 20.10.19. [Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Zanin S.A. et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke. The current state of the problem. Modern problems of science and education. 2016;4(Electronic resource). URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24926>. Access date: 20.10.19 (in Russ.)].
5. Гусев Е.И., Гехт А.В. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Всероссийское общество неврологов. М.; 2015. [Gusev E.I., Gekht A.V. Clinical recommendations for thrombolytic therapy for ischemic stroke. All-Russian Society of Neurologists. M.; 2015 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>