

Эффективность тромболитической терапии инфаркта мозга на основе регистра инсульта Республики Татарстан

*Д.Р. Хасанова, Т.В. Демин, Д.Л. Нефедьева,
Ю.В. Прокофьева, М.В. Сайхунов*

В работе представлен анализ регистра инсульта в Республике Татарстан. Сравнивали данные пациентов, которым проводился внутривенный тромболизис, и больных, которым реперфузионная терапия не проводилась. Продемонстрирована эффективность тромболитической терапии у пациентов с легкими инсультами и инсультами средней степени тяжести, при этом у пациентов с тяжелыми инсультами исходы не зависели от факта проведения тромболизиса. Кроме того, показана безопасность тромболитической терапии во всех группах. При анализе результатов лечения пациентов с окклюзией проксимальных сегментов средней мозговой артерии выявлено отсутствие влияния внутривенного тромболизиса на развитие геморрагических трансформаций инфаркта мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, окклюзия средней мозговой артерии, функциональные исходы.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) является методом реперфузионной терапии, имеющим доказанную эффективность у больных с ишемическим инсультом (ИИ). Широкое и повсеместное применение тромболизиса ограничено в первую очередь терапевтическим окном, вследствие чего количество больных с ИИ, которым проводилась реперфузионная терапия, в большинстве стран не превышает 3–5%. Другими важными аспектами применения ТЛТ при ИИ являются ограниченная эффективность и риск развития геморрагических осложнений. Поэтому наряду с организационными и образовательными мероприятиями, направленными на увеличение числа пациентов, обратившихся за медицинской помощью в период терапевтического окна, актуальным является оптимизация методов отбора кандидатов для проведения ТЛТ среди больных с ИИ, что позволило бы, в свою очередь, уменьшить риск и увеличить эффективность данной методики.

Дина Рустемовна Хасанова – профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС Казанского государственного медицинского университета.

Тимур Викторович Демин – врач палаты интенсивной терапии неврологического отделения Межрегионального клинко-диагностического центра, Казань.

Дарья Леонидовна Нефедьева – Детская республиканская клиническая больница, Казань.

Юлия Витальевна Прокофьева – врач-невролог организационно-аналитического отдела Межрегионального клинко-диагностического центра, Казань.

Марат Валиуллович Сайхунов – зав. отделением неврологии Межрегионального клинко-диагностического центра, Казань.

Современная система помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения с применением ТЛТ в Республике Татарстан имеет 5-летнюю историю. Поэтапно были открыты 15 сосудистых центров. Сосудистый центр на базе Межрегионального клинко-диагностического центра г. Казани в настоящее время является Республиканским головным сосудистым центром. Все случаи инсульта заносятся в общий расширенный регистр инсульта, включающий и регистр ТЛТ. Данные, полученные из этого регистра, послужили основой для анализа в нашем исследовании.

Цель работы – выявление факторов, влияющих на эффективность ТЛТ, в повседневной практике сосудистых центров.

Материал и методы

Пациенты

В исследование были включены пациенты, проходившие лечение в период с 08.2008 по 02.2011 г. в сосудистых центрах Республики Татарстан. Критериями отбора явились: верифицированный диагноз ИИ, возраст пациента от 18 до 80 лет, госпитализация в период 6-часового терапевтического окна. Пациенты проходили стационарное лечение в инсультных отделениях, работающих по единым унифицированным принципам диагностики и лечения, с возможностью круглосуточного проведения нейровизуализационных и нейросонографических исследований.

Диагноз верифицировался на основании клинической картины и данных рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. У всех пациентов при поступлении оценивался неврологический статус по шкале инсульта На-

Таблица 1. Показания и противопоказания для внутривенной ТЛТ при инфаркте головного мозга

Показания
• Верифицированный ИИ • Время от появления первых симптомов заболевания до момента начала лечения не превышает 4,5 ч • Возраст пациента от 18 до 80 лет
Противопоказания
Время появления первых симптомов больше 4,5 ч от начала заболевания или время появления первых симптомов инсульта неизвестно (например, развитие инсульта во время сна) Повышенная чувствительность к алтеплазе, гентамицину Неконтролируемая артериальная гипертензия с превышением уровня систолического артериального давления >185 мм рт. ст. и диастолического артериального давления >105 мм рт. ст. КТ- и/или МРТ-признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга, артериовенозной мальформации, абсцесса мозга, аневризмы церебральных сосудов Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние Признаки тяжелого инсульта: клинические (>25 баллов по NIHSS), нейровизуализационные (по данным КТ и/или МРТ головного мозга в режиме DWI – очаг ишемии распространяется на территорию более 1/3 бассейна средней мозговой артерии) Бактериальный эндокардит, перикардит Клинико-инструментальные признаки гипокоагуляции: • предшествующий инсульту прием непрямым антикоагулянтов и значение международного нормализованного отношения $\geq 1,5$ • применение прямых антикоагулянтов (гепарин, гепариноиды) в предшествующие инсульту 48 ч и значение активированного частичного тромбопластинного времени выше нормы Предшествующие инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в течение 3 мес Существенный регресс неврологической симптоматики за время наблюдения за пациентом Легкие и изолированные (дизартрия, атаксия) неврологические симптомы (<4 баллов по NIHSS) Геморрагические инсульты в анамнезе Инсульты любого генеза в анамнезе у больного сахарным диабетом Желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой системы за последние 3 нед. Подтвержденные обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес Тяжелые заболевания печени, включая печеночную недостаточность, цирроз печени, портальную гипертензию (с варикозным расширением вен пищевода), активный гепатит Острый панкреатит Аневризмы артерий, пороки развития артерий и вен. Подозрение на расслаивающую аневризму аорты Большие операции или тяжелые травмы за последние 14 сут, малые операции или инвазивные манипуляции в последние 10 дней Пункции трудно прижимаемых артерий и вен за последние 7 сут Беременность, родовспоможение, 10 дней после родов Количество тромбоцитов в крови $< 100 \times 10^9/\text{л}$ Глюкоза крови $< 2,7$ или $> 22,0$ ммоль/л Геморрагические диатезы, включая почечную и печеночную недостаточность Данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра Низкая степень самообслуживания до инсульта (>4 баллов по МШР) Судорожные приступы в дебюте заболевания, если нет уверенности, что приступ является клинической манифестацией ИИ с постиктальным резидуальным дефицитом

ционального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) и степень функциональных ограничений по модифицированной шкале Рэнкина (МШР). Оценивалась также степень функциональных ограничений (по МШР) до развития инсульта.

Терапия проводилась в соответствии с рекомендациями Европейской инсультной организации [1] и со “Стандартом медицинской помощи больным с инсультом” Российской Федерации. Пациентам, отобраным по критериям показаний и противопоказаний к ТЛТ (табл. 1), проводился внутривенный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (алтеплаза). Алтеплаза вводилась в дозе 0,9 мг/кг массы тела: 10% дозы болюсно, а остальная часть внутривенно капельно в течение 1 ч.

Все пациенты были разделены на три группы по исходной тяжести неврологического дефицита: с инсультом легкой степени тяжести (ЛИ) – при поступлении <8 баллов по NIHSS, с инсультом средней степени тяжести (СИ) – при поступлении >8 и <16 баллов по NIHSS и с тяжелым инсультом (ТИ) – при поступлении >16 баллов по NIHSS [2]. Из общего числа была отобрана группа больных, у которых при поступлении выявлялась острая окклюзия проксимальных сегментов (M1 и M2) средней мозговой артерии (ОСМА).

Нейровизуализация и нейросонография

Компьютерная томография и транскраниальная доплерография (ТКДГ) проводились всем пациентам по стандартной методике при поступлении [3, 4]. Пациентам, проходившим стационарное лечение в центрах, оснащенных магнитно-резонансными томографами, при поступлении также выполнялась МРТ головного мозга в режимах спин-эхо, инверсии–восстановления, диффузионно-взвешенном режиме и ангиорежиме. Всем больным проводилась динамическая оценка состояния мозгового кровообращения методом ТКДГ.

Оценка результатов лечения

Неврологический статус по шкале NIHSS оценивался при поступлении, через 24 ч, на 7-е сутки от начала заболевания и на момент выписки. У пациентов, которым проводился тромболизис, в соответствии с протоколом ТЛТ неврологический статус дополнительно оценивался по NIHSS каждые 15 мин в процессе введения алтеплазы и каждый час в течение 1-х суток после начала лечения [4].

На 30-й день от начала заболевания оценивалась степень функциональных ограничений по МШР. По значению этого параметра пациенты распределялись в четыре группы: с минимальными ограничениями (0–1 балл), с незначительными ограничениями (2–3 балла), с грубой инвалидизацией (4–5 баллов) и с летальным исходом (6 баллов).

Повторные нейровизуализационные исследования в соответствии с протоколом ТЛТ выполнялись через 24 ч после проведения реперфузионной терапии, остальным пациентам КТ/МРТ проводилась при необходимости, в частности при клиническом ухудшении.

В группе пациентов с острой ОСМА на основании клинко-нейровизуализационных данных оценивалось развитие ранних и поздних геморрагических трансформаций (ГТ), как симптомных, так и бессимптомных, в соответствии с критериями The Third European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III) [5]. В зависимости от времени развития выделяли ранние и поздние ГТ. Ранние ГТ, диагностированные в первые 24–36 ч от начала заболевания, связаны с применением ТЛТ. Поздние ГТ, развившиеся после 36 ч от начала заболевания, не ассоциированы с проведением ТЛТ. Геморрагические трансформации определялись как клинически явные (симптомные), если они приводили к усугублению неврологического дефицита на ≥ 4 балла по NIHSS или к смерти больного, в остальных случаях они расценивались как бессимптомные.

Статистический анализ

Материал обработан методом вариационной статистики, принятым для определения достоверности полученных результатов в медицинских исследованиях, с использованием программы MS Excel (Microsoft) и оригинальной программы STRINF (регистрационный номер 2010617487) [6]. Для оценки достоверности различий использовался критерий Стьюдента, при $p < 0,05$ различия считались достоверными. Для исследования связи между значениями изучаемых признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Положительные значения коэффициента корреляции отражали наличие прямой зависимости, а отрицательные – обратной зависимости между исследуемыми параметрами. Для анализа качественных признаков использовались таблицы сопряженности: непараметрический критерий χ^2 . Полученные значения считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено методом случайной выборки 1416 пациентов с ИИ (679 женщин и 737 мужчин), средний возраст составил 67,5 года (от 29 до 80 лет). Среднее значение показателя по NIHSS на момент поступления пациентов в стационар составило 12,2 балла, по МШР – 3,6 балла. В группе пациентов с ЛИ ($n = 651$) на момент поступления среднее значение показателя по NIHSS составило 5,9 балла, по МШР – 3,1 балла. Аналогичные показатели в группе пациентов с СИ составили 11,7 и 3,9 балла, а в группе с ТИ – 18,9 и 4,5 балла соответственно (табл. 2).

В группе пациентов с ОСМА, которым ТЛТ не проводилась (“консервативная” группа, $n = 23$), на момент поступления среднее значение показателя по NIHSS составило 22,2 балла, по МШР – 4,2 балла. Аналогичные показатели у пациентов с ОСМА, которым проводилась ТЛТ (реперфу-

Таблица 2. Характеристики пациентов в группах с различной степенью тяжести инсульта

Показатель	Общая популяция больных	Группа		
		ЛИ	СИ	ТИ
Число пациентов	1416	651	429	336
Средний возраст, годы	67,5	67,3	62,1	72,5
Пол, мужчины/женщины	737/679	338/313	230/199	169/167
Среднее значение показателя по NIHSS при поступлении, баллы	12,2	5,9	11,7	18,9
Среднее значение показателя по МШР, баллы				
до инсульта	0,5	0,4	0,6	0,8
на момент госпитализации	3,6	3,1	3,9	4,5

Таблица 3. Характеристики пациентов с ОСМА

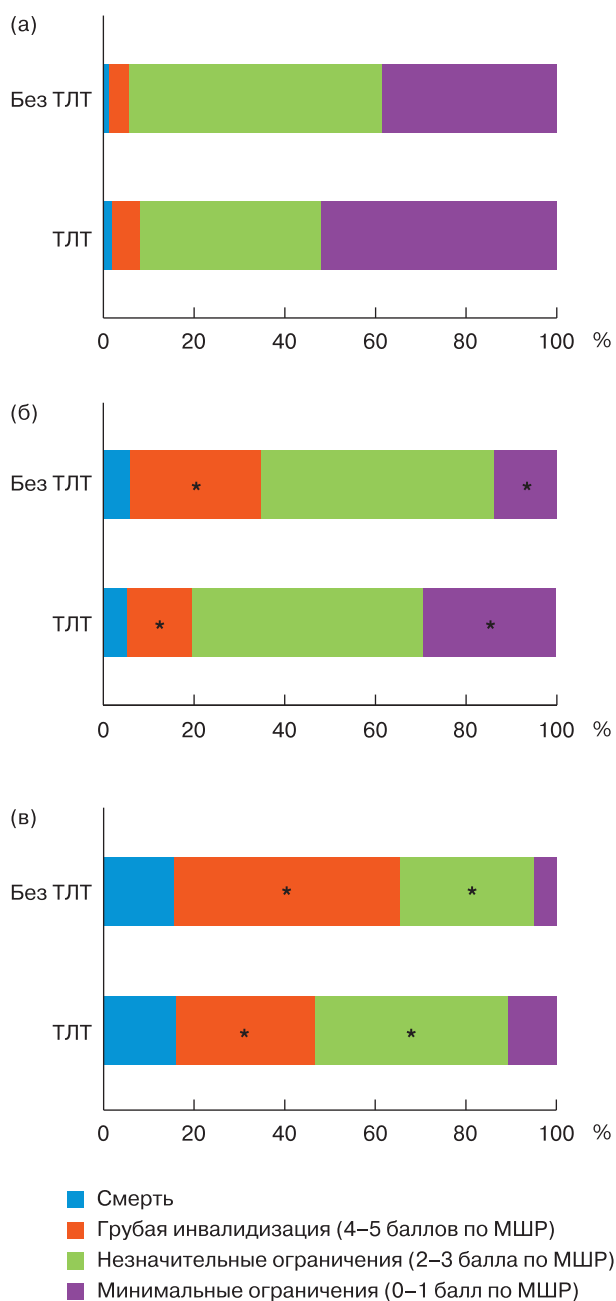
Показатель	Общая популяция больных	Группа	
		без ТЛТ	с ТЛТ
Число пациентов	44	23	21
Средний возраст, годы	69	72,7	65,3
Пол, мужчины/женщины	23/21	11/12	12/9
Среднее значение показателя по NIHSS при поступлении, баллы	19,5	22,2	16,7
Среднее значение показателя по МШР, баллы			
до инсульта	0,5	0,4	0,5
на момент госпитализации	4,3	4,2	4,3

зионная группа, $n = 21$), составили 16,7 и 4,3 балла соответственно (табл. 3).

Результаты проведенного лечения

В группу ТЛТ было включено 219 пациентов, из них с ЛИ – 52 (8,0%), с СИ – 93 (21,6%), с ТИ – 74 (28,3%). Общая летальность составила 7,7%, в том числе среди пациентов, которым была проведена ТЛТ, – 7,8%, у пациентов, которым ТЛТ не проводилась, – 7,6%.

В группе с ЛИ летальность составила 1,6%, в том числе среди пациентов, которым была проведена ТЛТ, – 1,9%, у пациентов, которым не проводилась ТЛТ, – 1,3%. В этой группе не выявлено достоверных различий по степени функциональных ограничений между пациентами, которым проводилась ТЛТ, и пациентами, которым ТЛТ не проводилась (рисунок, а). Грубая инвалидизация (4–5 баллов по МШР) к 30-му дню сохранялась у 6,1 и 4,3% пациентов соответственно, незначительные ограничения (2–3 балла по МШР) – у 40,1 и 55,9% пациентов соответственно, минимальные ограничения (0–1 балл по МШР) – у 51,9 и 38,5% соответственно. В то же время в этой группе у пациентов, которым проводилась ТЛТ, был зафиксирован достоверно более выраженный регресс неврологического дефицита ($6,8 \pm 1,1$ до $1,9 \pm 2,5$ балла по NIHSS), чем у пациентов, которым ТЛТ не проводилась (регресс по NIHSS с $5,8 \pm 1,4$ до $2,6 \pm 2,4$ балла). При этом у пациентов с ЛИ по критерию χ^2 связь между степенью функциональных ограничений по МШР (минимальные ограничения, незначительные огра-



Степень функциональных ограничений (по МШР) на 30-й день от начала заболевания в группах пациентов с ЛИ (а), СИ (б) и ТИ (в). * $p < 0,05$.

нижения, грубая инвалидизация, смерть) и фактом проведения ТЛТ не установлена.

В группе с СИ летальность составила 5,7%, в том числе среди пациентов, которым была проведена ТЛТ, – 5,4%, среди пациентов, которым ТЛТ не проводилась, – 5,9%. У пациентов с СИ, которым проводилась ТЛТ, исходы отличались от таковых у пациентов, которым ТЛТ не проводилась (рисунок, б). Грубая инвалидизация к 30-му дню сохранялась у 14,1% пациентов с ТЛТ и у 28,9% пациентов без ТЛТ ($p < 0,001$), незначительные ограничения – у 51,1 и 51,5% пациентов соответственно, минимальные ограниче-

ния – у 29,3 и 13,7% соответственно ($p < 0,01$). В этой группе у пациентов, которым проводилась ТЛТ, был зафиксирован достоверно более выраженный регресс неврологического дефицита (с $12,2 \pm 2,1$ до $3,6 \pm 3,8$ балла по NIHSS), чем у пациентов, которым ТЛТ не проводилась (регресс по NIHSS с $11,6 \pm 1,9$ до $6,4 \pm 4,8$ балла) (см. рисунок, б). При этом у больных с СИ по критерию χ^2 установлена достоверная связь между степенью функциональных ограничений по МШР и фактом проведения ТЛТ: 4–5 баллов – $\chi^2 = 4,6$, $p < 0,05$; 0–1 балл – $\chi^2 = 7,4$, $p < 0,01$.

В группе с ТИ в целом летальность составила 15,8%, в том числе среди пациентов, которым была проведена ТЛТ, – 16,0%, у пациентов, которым ТЛТ не проводилась, – 15,6%. У пациентов с ТИ, которым проводилась ТЛТ, исходы отличались от таковых у пациентов, которым ТЛТ не проводилась (рисунок, в). К 30-му дню от начала заболевания грубая инвалидизация сохранялась у 30,7% больных с ТЛТ и у 50,0% больных без ТЛТ ($p < 0,01$), незначительные ограничения – у 42,7 и 29,6% соответственно ($p < 0,05$), однако частота исходов с минимальными ограничениями достоверно не различалась – 10,7 и 4,8% соответственно. В этой группе по критерию χ^2 не выявлено достоверной связи между смертностью, уровнем инвалидизации и фактом проведения ТЛТ.

Частота развития ранних ГТ у пациентов с ОСМА в группе без ТЛТ и в группе с ТЛТ достоверно различалась (31,6 и 18,2% соответственно, $p < 0,001$). Летальность у этих больных составила 36,2% в группе без ТЛТ и 11,8% в группе с ТЛТ ($p < 0,05$). Средние значения показателей функциональных исходов по МШР составили $4,6 \pm 1,5$ и $3,1 \pm 1,6$ балла соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, необходимо отметить, что доля симптомных ранних ГТ (ассоциированных с проведением ТЛТ) в реперфузионной группе составила только 6%. Этот факт объясняется тем, что среди ранних ГТ, ассоциированных с проведением ТЛТ, преобладают асимптомные ГТ, которые по определению не приводят к значимому усугублению неврологического дефицита.

Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ТЛТ является безопасным методом лечения больных с ИИ: частота летальных исходов в подгруппах с ТЛТ и без ТЛТ достоверно не различалась. Показана эффективность ТЛТ у пациентов с нетяжелыми инсультами: у пациентов с ЛИ, которым проводился тромболизис, зафиксирована достоверно лучшая динамика неврологического статуса по NIHSS, у пациентов с СИ выявлена достоверная зависимость исходов по критерию χ^2 от факта проведения тромболизиса. У пациентов с ТИ применение тромболизиса, по нашим данным, достоверно не влияло на исход.

Вероятным объяснением высокой эффективности ТЛТ у пациентов с СИ является механизм развития инсультов. Инсульты с выраженной неврологической симптоматикой наиболее часто развиваются в результате окклюзии не крупного церебрального сосуда тромбом или эмболом,

именно такой вариант патогенеза имеет точки приложения для внутривенной ТЛТ с наиболее успешной реканализацией. Полученные данные о лучшей динамике неврологического статуса после проведения реперфузионной терапии у пациентов с ЛИ соответствуют указаниям о наибольшей эффективности тромболизиса у больных с лакунарными инсультами, которые в большинстве случаев и проявляются невыраженной неврологической симптоматикой [7]. Отсутствие, по результатам настоящего исследования, эффективности ТЛТ у пациентов с ТИ делает необходимым продолжение исследований с использованием дополнительных данных (факторы риска, сопутствующая патология, нейровизуализационные характеристики).

В группе пациентов с ОСМА обращает на себя внимание тот факт, что при большой частоте ранних ГТ в реперфузионной группе уровень летальности был выше в “консервативной” группе, чем у больных, получивших ТЛТ, при этом доля симптомных ГТ, ассоциированных с проведением ТЛТ, невелика. Всё это еще раз подчеркивает успешность ТЛТ при ОСМА – наиболее частой причине ИИ по базе нашего регистра инсульта.

Таким образом, результаты проведенного нами анализа на базе регистра инсульта в Республике Татарстан продемонстрировали, что тромболизис является безопасным и эффективным методом лечения больных с ИИ в период

терапевтического окна. Несмотря на большую частоту развития ГТ – наиболее грозного осложнения реперфузионной терапии – при проведении тромболизиса, показатели функциональных исходов были более высокими в группе с ТЛТ, чем в “консервативной” группе. Этот факт объясняется тем, что среди ранних ГТ, ассоциированных с проведением ТЛТ, преобладают асимптомные ГТ, которые по определению не приводят к значимому усугублению неврологического дефицита. Безопасность ТЛТ базируется на строжайшем соблюдении критериев отбора пациентов, а также на тщательном мониторинге согласно протоколу ведения пациентов после тромболизиса.

Список литературы

1. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee // Cerebrovasc. Dis. 2008. V. 25. P. 457.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. P. 1581.
3. Latchaw R. et al. // Stroke. 2009. V. 40. P. 3646.
4. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте / Под ред. В.И. Скворцовой. М., 2011.
5. Hacke W. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1317.
6. Нефедьев Л.А. и др. Информационно-множественные методы исследования сложных систем и материалов в экстремальных условиях. Отчет по гранту АНРТ 306-6.5-212. 2005.
7. Mustanoja S. et al. // Stroke. 2011. V. 42. P. 102.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610



Читайте “Нервы” – приложение к журналу “Нервные болезни”

Выпускается издательством “Атмосфера” при научной поддержке
НЦ неврологии РАМН и 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова
(гл. ред. – проф. С.Н. Иллариошкин, зам. гл. ред. – проф. В.А. Парфенов).

Издание предназначено для врачей, проводящих занятия в школах для пациентов с неврологическими и кардионеврологическими расстройствами, среднего медицинского персонала, неврологов, кардионеврологов, кардиологов, терапевтов.