

УДК [616.831-005.1-005.4]-085

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В АРХАНГЕЛЬСКОМ РЕГИОНАЛЬНОМ СОСУДИСТОМ ЦЕНТРЕ

© 2014 г. В. А. Саскин, А. И. Волосевич, М. Р. Кольгина, С. В. Красильников

Первая городская клиническая больница имени Е. Е. Волосевич,
г. Архангельск

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место в структуре летальных исходов при сердечно-сосудистой патологии в Российской Федерации (РФ), кроме того, инсульт — лидирующая причина инвалидизации населения [2, 3, 5]. В 2007–2008 годах Министерство здравоохранения и социального развития РФ приняло к реализации программу по совершенствованию помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями. В рамках этой программы в Архангельске с 2008 года была внедрена тромболитическая терапия (ТЛТ) в острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ) и несколько позже открыт Региональный сосудистый центр (РСЦ) на базе ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич». Сегодня РСЦ — это мощная база, оказывающая высокотехнологичную помощь при ОНМК всему населению Архангельска, а также пациентам других стационаров города и области.

Согласно последним рекомендациям Европейской инициативной группы по проблемам инсульта (European Stroke Initiative — EUSI) и Американской инсультной ассоциации (American Stroke Association — ASA) наиболее эффективным методом реперфузионной терапии является системная ТЛТ [7, 9, 16, 19]. Тромболизис при ИИ рекомендуется проводить в стационарах скорой медицинской помощи, в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при наличии круглосуточной работы служб нейровизуализации и лабораторной диагностики [16]. Единственным разрешенным препаратом для проведения системной ТЛТ при ИИ является рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rtPA), при этом «терапевтическое окно» составляет 4 часа 30 минут (ECASS III European Cooperative Acute Stroke Study) от развития первых симптомов инсульта [8].

Одно из серьезных осложнений ТЛТ — геморрагическая трансформация (ГТ) в зоне ишемического поражения головного мозга или на отдалении от нее. По данным Kidwell et al. и Molina et al. [11, 14], в большинстве случаев ГТ зоны инсульта представлена петехиальным пропитыванием. Захидов А. Я. и соавт. [4] объясняют вариант асимптомной ГТ следствием реперфузионного синдрома и рассматривают его как свидетельство эффективности ТЛТ. Все симптомные внутримозговые кровоизлияния (ВМК), связанные с тромболизисом, возникают в первые сутки после начала лечения. Их частота, по данным разных авторов, колеблется от 2,4 до 8,8 % [3, 4, 9, 12].

Цель нашей работы — оценить эффективность и безопасность реперфузионной терапии методом системной ТЛТ у пациентов нескольких возрастных групп и при различной тяжести ИИ.

Методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ОНМК по ишемическому типу, которым проведена системная ТЛТ в

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), получивших в первые 4,5 часа системную тромболитическую терапию (ТЛТ), с целью оценки эффективности и безопасности данного метода лечения в острейшем периоде ИИ. Для ТЛТ использовался рекомбинантный тканевой активатор плазминогена. Пациенты распределены на группы по возрастным критериям ВОЗ и тяжести ИИ. Оценивались динамика изменения неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), уровень социально-бытовой реабилитации по шкале Ренкина (mRs), частота выявления ишемических очагов и геморрагических трансформаций (ГТ) на томографии головного мозга после ТЛТ. Наибольшая польза от методики определяется у пациентов до 60 лет, а также при ИИ средней тяжести с NIHSS до 14 баллов. Несмотря на использование тромболизиса грубая инвалидизация (mRs 4–5 баллов) возрастает от 14 до 50 % параллельно с увеличением возраста и тяжести поражения головного мозга. Безопасность методики сравнима с результатами международных исследований по частоте возникновения симптомных ГТ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, геморрагическая трансформация

острейшем периоде ИИ за 2008–2012 годы. Согласно возрастным критериям ВОЗ все пациенты разделены на 3 группы: 1 группа – молодой и зрелый возраст (до 60 лет), 2 группа – пожилой возраст (60–74 года), 3 группа – старческий возраст (75 лет и старше).

Показания для проведения ТЛТ: клинические признаки ишемического инсульта у пациентов в возрасте 18–80 лет, продолжительность острой неврологической дисфункции не более 4,5 часа, отсутствие значительного клинического улучшения перед началом ТЛТ [2, 3, 8]. Противопоказания к выполнению системной ТЛТ представлены несколькими разделами (табл. 1).

Таблица 1

Противопоказания для тромболитической терапии

Группа	Описание противопоказаний
Данные РКТ	Наличие признаков внутримозгового кровоизлияния
	Гиподенсивная область >1/3 бассейна СМА
Лабораторные данные	Количество тромбоцитов менее 100 000
	Гликемия менее 2,8 или более 22,5 ммоль/л
	МНО больше 1,3, при приеме варфарина больше 1,7
	АЧТВ выше нормы, принятой в стационаре
Клинические данные	Малый неврологический дефицит (NIHSS менее 4)
	Тяжелый инсульт NIHSS более 25, GCS менее 12 баллов
	Признаки САК, даже если нет данных при РКТ
	Судорожный припадок в дебюте инсульта
	САД > 185 мм рт. ст. или ДАД >110 мм рт. ст.
Данные анамнеза	Более 3 часов от начала заболевания или точно не известная давность заболевания
	Больные с любым инсультом в анамнезе и СД
	Предшествующий инсульт в течение 3 месяцев
	Известный геморрагический диатез
	Недавнее или выраженное кровотечение в ходу
	Заболевания ЦНС в анамнезе – опухоль, аневризма, состояние после оперативных вмешательств на головном или спинном мозге
	Геморрагическая ретинопатия
	Бактериальный эндокардит, перикардит, острый панкреатит
	Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ за последние 3 месяца
	Тяжелые заболевания печени
	Серьезное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение последних 3 месяцев
	Недавний (менее чем за 10 дней) перенесенный наружный массаж сердца, состояние после абортов, состояние после пункции центральных вен;
	Экстракция зубов менее чем за 2 недели
	Беременность
Опухоль любой локализации	

Примечание. СМА – средняя мозговая артерия, САК – субарахноидальное кровоизлияние, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ЦНС – центральная нервная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Для ТЛТ использовался rtPA алтеплаза (Актилизе® компании Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ) по

схеме: внутривенно в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг), при этом 10 % препарата вводили в течение первой минуты, остальную часть – в течение последующего часа шприцом-дозатором. Введение препарата осуществлялось в отдельно установленный периферический венозный катетер (правило «двух венозных катетеров» при проведении системной ТЛТ).

В соответствии со стандартами (EUSI, ASA, РФ) всем пациентам перед проведением ТЛТ выполнялось клинико-лабораторное и инструментальное обследование [3, 7, 16]. В комплекс диагностики включались исследования уровня тромбоцитов, гликемии, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО) на момент поступления и через сутки после проведенной ТЛТ с помощью автоматизированного анализатора гемостаза Sta Compact (Roche, Швейцария), биохимического анализатора Cobas c 111 (Roche, Швейцария), гематологических анализаторов Hemolux 19 (Mindray, Китай) или Sysmex-kx21 (Sysmex, Япония). В 100 % случаев проводилась нейровизуализация методом рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) головного мозга [16] на аппарате «Sytec-S 2000i» (General Electric, США).

Клиническая оценка состояния пациента при поступлении наряду с учетом артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений обязательно включала балльную оценку неврологического статуса по шкале инсульта Национального института Здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) и шкале ком Глазго (Glasgo Coma Scale – GCS) [6]. Оценку неврологического статуса по NIHSS при ТЛТ проводили через 15 минут, далее через каждый час до истечения суток, потом на 2, 3 сутки и на момент выписки из стационара. Неинвазивный мониторинг гемодинамики в течение ТЛТ проводился с регулярностью 15 минут и далее каждый час до истечения 24 часов с применением мониторов Митар-01 (Ростов-на-Дону) или GT 9000 (КНР). По тяжести неврологического дефицита по NIHSS все пациенты разделены также на 3 группы: 1 группа – инсульт средней тяжести (4–14 баллов), 2 группа – тяжелый инсульт (15–20 баллов), 3 группа – крайне тяжелый инсульт (21 и более баллов).

Контрольная РКТ головного мозга проводилась через 16–24 часа после ТЛТ, а в случае возникшей необходимости – в более ранние сроки. Визуализировалось наличие геморрагических очагов и зон ИИ. В качестве геморрагических очагов оценивалось появление ГТ в зоне инфаркта мозга и на отдалении от него. Симптомной ГТ считали ситуации с клиническим увеличением неврологического дефицита ≥ 4 балла по NIHSS в первые сутки после ТЛТ и верифицированным паренхиматозным кровоизлиянием (ПК) 1 и 2 типов радиографической классификации Pessin – соответственно менее 30 % и более 30 % от площади инфаркта головного мозга [12].

Функциональный исход оценивался по шкале социально-бытовой реабилитации – модифицированной шкале Ренкин (modified Rankin Scale – mRs) на

момент выписки из стационара. Хорошим результатом проведенной ТЛТ, с отсутствием дефицита или минимальным ограничением, считали уровень, соответствующий 0–1 баллу mRs; удовлетворительным с незначительными/умеренными ограничениями – 2–3 баллам mRs. Неудовлетворительный результат с выраженной инвалидизацией оценивался в 4–5 баллов mRs, а летальный исход соответствовал 6 баллам mRs.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ SPSS 15,0. В зависимости от нормальности распределения для межгрупповых сравнений использован дисперсионный анализ и тест Краскела – Уоллиса с последующим тестом Манна – Уитни. Парные сравнения в различные временные моменты проведены с применением критерия Вилкоксона. Для анализа дискретных данных использован тест хи-квадрат Пирсона, в некоторых случаях – критерий Фишера. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$, при проведении парных сравнений в несколько разных моментов времени устанавливался новый критический уровень значимости ($p = 0,05$ /число моментов времени). Данные представлены в виде среднего (M), стандартного отклонения (SD) и 95 % доверительного интервала (CI) или медианы (Me) с указанием 25 и 75 перцентилей.

Результаты

В анализ вошло 95 историй болезней. Все пациенты – 42 женщины (44,2 %) и 53 мужчины (55,8 %) ($\chi^2_{(1)} = 7,77, p = 0,02$) – отвечали критериям включения для проведения системной ТЛТ в период «терапевтического окна». Средний возраст пациентов составил 70 (59–74) лет. Полушарное расположение очага ишемии диагностировано в 92 случаях, из них в левом каротидном бассейне – 53, в правом – 39. У 3 пациентов ИИ локализовался в вертебробазилярном бассейне. Время от дебюта заболевания до госпитализации в стационар M 81,3 SD 32,3 (95 %: 74,7–87,8) минуты. Внутригоспитальный период до введения фибринолитика («от двери до иглы») составил M 78,6 SD 26,9 (95 %: 73,0–84,0) минуты. Таким образом, время до начала реперфузионных мероприятий соответствует M 158,1 SD 37,7 (95 %: 150,4–165,8) минуты. Средняя дозировка rPa для системной ТЛТ равнялась 68,5 (61,8–76,3) мг.

При разделении пациентов по группам согласно критериям ВОЗ статистические различия выявлены только по половому признаку. В группе до 60 лет преобладали пациенты мужского пола, в то время как уже в старческом возрасте соотношение менялось в другую сторону ($\chi^2_{(1)} = 7,78, p = 0,005$) (табл. 2). Группы, разделенные по тяжести неврологического дефицита согласно NIHSS, имели статистическое различие и по исходной оценке GCS ($p < 0,001$). Наиболее тяжелой по сочетанию баллов NIHSS и GCS была группа крайне тяжелого ИИ. Других статистических различий по возрасту, половой принадлежности, временным интервалам и дозировке использованного rPa при инсульте различной тяжести не выявлено (табл. 3).

Таблица 2

Характеристики групп с разделением пациентов по возрастным критериям ВОЗ

Показатель	До 60 лет	60–74 года	75 и старше	p
Количество, человек	27*	45	23	
Возраст, лет	55 (49,5–56,5)	71 (66–72)	78 (75,5–79,5)	<0,001
Мужчины	20 (74,1%)	25 (55,6%)	8 (34,8%)	0,017
Женщины	7 (25,9%)	20 (47,6%)	15 (65,2%)	
rPa, мг	72 (63–82,5)	65 (60–75)	68,5 (56,5–72)	0,117
Догоспитальный этап, мин	80 (62,5–100)	72 (60–120)	70 (60–91,5)	0,679
«От двери до иглы», мин	70 (55–85)	83 (60–100)	80 (67–96)	0,178
GCS при поступлении, баллы	14 (12–15)	14 (11–15)	13 (11,5–14)	0,273
NIHSS при поступлении, баллы	13 (9–16)	12 (8–17)	13 (9–18,5)	0,717

Примечание. * из 27 пациентов 25 зрелого (45–59 лет) и 2 молодого (до 44 лет) возраста.

Таблица 3

Характеристики групп с разделением пациентов по тяжести ишемического инсульта

Показатель	NIHSS до 14 баллов	NIHSS 15–20 баллов	NIHSS 21 балл и выше	p
Количество, человек	57	28	10	
Возраст, лет	67 (57–74)	68,5 (58,5–74)	73 (71–75)	0,088
Мужчины	30 (52,6%)	18 (64,3%)	5 (50%)	0,553
Женщины	27 (47,4%)	10 (35,7%)	5 (50%)	
rPa, мг	67,5 (59,3–76,3)	69,25 (63–79,2)	69,5 (66–75,8)	0,586
Догоспитальный этап, мин	80 (60–117,5)	69 (60–94,5)	72,5 (60–116,25)	0,398
«От двери до иглы», мин	80 (55–95)	71 (52,5–100)	82,5 (67,5–107,5)	0,608
GCS при поступлении, баллы	14 (13–15)	13 (11–14)	11 (10–11,25)	<0,001
NIHSS при поступлении, баллы	9 (8–12)	17 (15–18)	23 (22–23)	<0,001

До начала и после проведения ТЛТ отсутствовали различия между оцененными маркерами гемостаза (фибриноген, АЧТВ, МНО, уровень тромбоцитов) и уровнем глюкозы в крови во всех выделенных группах. Средний уровень соответствовал нормальным показателям лабораторных тестов.

В группах также не получено статистических различий по уровню АД (систолического, диастолического, среднего) перед началом ТЛТ, в период введения rPa и в течение последующих суток динамического мониторинга. В общей популяции пациентов до начала ТЛТ систолическое АД равнялось M 159,2 SD 19,2 (95 %: 155,3–163,1), диастолическое АД – M 94,0 SD 12,4 (95 %: 91,5–96,5) мм рт. ст. В ходе проводимой реперфузии систолическое АД составляло

М 151,8 SD 21,7 (95%: 147,4–156,2), диастолическое – М 89,8 SD 13,0 (95 %: 87,1–92,4) мм рт. ст. В течение 24 часов нахождения в ОРИТ систолическое и диастолическое АД равнялось М 151,9 SD 20,2 (95 %: 147,8–156,0) и М 89,8 SD 11,7 (95 %: 87,4–92,2) мм рт. ст. соответственно.

У пациентов, включенных в исследование, тяжесть неврологического дефицита оценена при поступлении по NIHSS в 13 (9–17) и по GCS в 14 (12–15) баллов, что сопоставимо с тяжестью ИИ при делении на возрастные категории (см. табл. 2). После проведенной реперфузионной терапии динамика регресса неврологических проявлений имеет статистически значимую тенденцию к уменьшению как через 24 и 48 часов ($p < 0,001$), так и к моменту выписки ($p < 0,001$). Тяжесть остаточного неврологического дефекта при окончании лечения в стационаре составила 4 (1,5–9,5) балла NIHSS. Однако результаты отличаются при разной тяжести ОНМК и у пациентов разных возрастных категорий. После проведения системной ТЛТ у пациентов моложе 74 лет сохраняется статистически значимая тенденция уменьшения выраженности неврологического дефицита через 24, 72 часа и к моменту выписки ($p < 0,01$, при сравнении в 5 временных промежутках критерий Вилкоксона принят за 0,01). В группе старческого возраста только на 2 сутки от введения tPA динамика по регрессу NIHSS начинает набирать темп снижения с 13 (9–18,5) до 10 (6–17) баллов с уровнем значимости $p < 0,01$ (рис. 1).

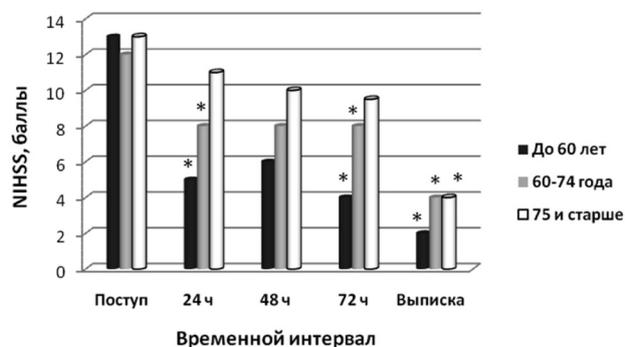


Рис. 1. Динамика неврологического дефицита у пациентов различного возраста

Примечание. * – $p < 0,01$ при сравнении с днем поступления.

При сравнении изменения баллов NIHSS в группах разной исходной тяжести ИИ также получена положительная динамика к моменту выписки. При среднетяжелом ИИ отмечено уменьшение NIHSS с 9 (8–12) до 2 (1–5,75) баллов ($T = 57,5, Z = -5,9, p < 0,001$). При тяжелом ИИ – с 17 (15–18) до 7 (2,8–13) баллов ($T = 0,0, Z = -4,4, p < 0,001$) и даже крайне тяжелом ИИ – с 23 (22–23) до 13 (8–15) баллов ($T = 0,0, Z = -2,7, p = 0,008$). При оценке неврологического дефицита внутри каждой группы выявлено, что у пациентов с исходным уровнем NIHSS более 21 балла статистически значимой динамики регресса после ТЛТ не зафиксировано ни к окончанию 1 суток ($T = 4, Z = -2,0, p = 0,049$), ни к окончанию 2 суток ($T = 5,5, Z = -2,0, p = 0,044$),

ни даже по истечении 3 суток от дебюта заболевания ($T = 6,5, Z = -1,9, p = 0,057$). Наименьшая выраженность неврологического дефицита при выписке сохранялась в группе среднетяжелого поражения ($U = 429, Z = -3,0, p = 0,003$ и $U = 80, Z = -3,3, p < 0,001$ при сравнении со 2 и 3 группами соответственно). Статистически значимых различий по NIHSS между группами тяжелого и крайне тяжелого инсульта к окончанию лечения в стационаре не выявлено ($U = 68, Z = -1,9, p = 0,067$) (рис. 2).

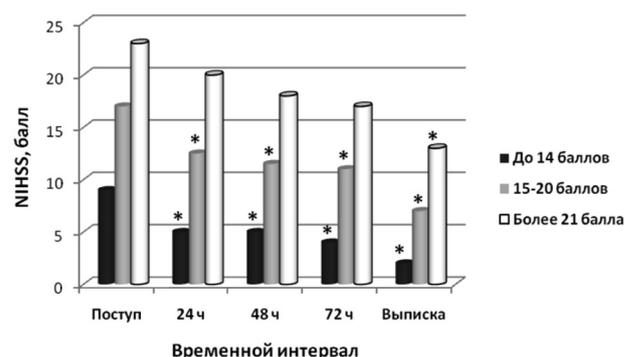


Рис. 2. Динамика неврологического дефицита в группах разной тяжести ишемического инсульта

Примечание. * – $p < 0,01$ при сравнении с днем поступления.

При повторных нейровизуализационных исследованиях головного мозга, выполненных через сутки после проведения системной ТЛТ, верифицирована зона инфаркта у пациентов в возрасте до 60 лет в 70,4 % случаев, в возрасте 61–74 года – в 77,8 %, у пациентов старше 74 лет – в 73,9 % ($\chi^2_{(1)} = 0,50, p = 0,778$). Контрольной РКТ головного мозга визуализированы очаги ишемии при среднетяжелом ИИ в 63,2 %, при тяжелом ИИ – в 89,3 %, при крайне тяжелом ИИ – в 100 % случаев. Несмотря на это, статистической значимости достигают только отличия между 1 и 2 группами тяжести ($U = 589,5, Z = -2,5, p = 0,012$).

Кроме верифицирования сформировавшихся очагов ишемии с помощью РКТ проведена оценка наличия и характера геморрагических очагов после системной ТЛТ. В 11 случаях отмечены геморрагические очаги в ткани головного мозга (преимущественно в зоне инфаркта), что составило 11,6 %. У пациентов молодого и зрелого возраста ГТ не выявлено – 0 %, в отличие от пациентов пожилого – 11,1 % ($p = 0,087$) и старческого – 26,0 % возраста ($p = 0,006$). Подобной картины не прослеживается среди групп по тяжести инсульта ($\chi^2_{(1)} = 2,93, p = 0,231$): среднетяжелый ИИ – 7,0 %, тяжелый – 17,9 %, крайне тяжелый – 20,0 %. Наиболее опасные ГТ в виде симптомных ВМК определены только у 2 пациентов, что составило 2,1 %. Они отсутствовали в группе моложе 60 лет и у пациентов с крайне тяжелым ИИ без статистической значимости этих результатов.

Летальный исход зафиксирован в 4 случаях, что составило 4,2 %. Отсутствовала летальность (0 %) среди пациентов молодого и зрелого возраста, статистической значимости в сравнении с пожилым (4,4 %)

и старческим (8,7 %) возрастом не достигнуто ($\chi^2_{(1)} = 2,34, p = 0,310$). Не получено также статистической разницы сравнения частоты летальных исходов в группах по тяжести ИИ ($\chi^2_{(1)} = 2,34, p = 0,310$).

Хороший функциональный исход (0–1 mRs) определяется в 41,1 % случаев с достижением наибольшего количества пациентов с минимальными ограничениями в группе моложе 60 лет – 63 % ($\chi^2_{(1)} = 8,06, p = 0,005$ в сравнении со второй возрастной группой, $\chi^2_{(1)} = 2,82, p = 0,093$ в сравнении с третьей возрастной группой). При среднетяжелом ИИ восстановление 0–1 mRs достигнуто в 54,4 % случаев, при тяжелом – в 25,0 %, при крайне тяжелом – в 10,0 % ($\chi^2_{(1)} = 2,47, p = 0,290$). Удовлетворительный (2–3 mRs) и неудовлетворительный (4–5 mRs) функциональный исход не имел статистически значимых различий во всех трех возрастных группах ($\chi^2_{(1)} = 23,18, p = 0,026$). Выраженная инвалидизация (4–5 mRs) при среднетяжелом ИИ при выписке из стационара фиксирована в 14 % случаев, при тяжелом – в 50,0 % ($\chi^2_{(1)} = 7,50, p = 0,006$ в сравнении с первой группой) и при крайне тяжелом – также в 50,0 % (критерий Фишера $p = 0,132$ в сравнении с первой группой) (рис. 3).

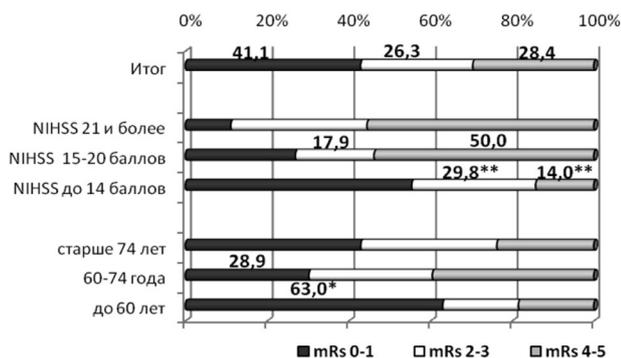


Рис. 3. Функциональный исход по модифицированной шкале Ренкина

Примечание. * – $p = 0,005$ при сравнении группы до 60 лет и группы 60–74 лет; ** – $p = 0,006$ при сравнении группы среднетяжелого и группы тяжелого инсульта.

При сравнении же функциональных исходов у пациентов с диагностированной и недиагностированной зоной ишемии на РКТ головного мозга после ТЛТ получены следующие данные. Хорошее (0–1 mRs) и удовлетворительное (2–3 mRs) функциональное восстановление выявлено в 83,3 и 8,4 % случаев соответственно при отсутствии очага инфаркта по данным контрольной нейровизуализации. При диагностике ишемического поражения ткани мозга хорошее (0–1 mRs) и удовлетворительное (2–3 mRs) функциональное восстановление достигнуто в 26,7 и 32,5 % случаев соответственно ($\chi^2_{(1)} = 12,65, p < 0,001$ в сравнении с исходами при РКТ-негативных результатах).

Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования отражают пятнадцатилетний опыт внедрения в клиническую практику

Архангельского РСЦ современной методики лечения ИИ. Обсуждение результатов представляет большую проблему. На сегодняшний день по РФ имеются данные всего лишь одного скринингового исследования [1]. Количество пациентов, включенных в ретроспективный анализ, которым вводился rtPA, не превышает 2,7 % от количества поступивших в стационар пациентов с ИИ. Применение ТЛТ остается на низком уровне во многих странах. Только 3,2 % из всех пациентов и 11,6 % пациентов, доставляемых в течение 3 часов ИИ, получают ТЛТ [14]. Невысокая частота применения системной ТЛТ за 2008–2012 годы обусловлена несколькими причинами: большое количество противопоказаний, малая госпитализация пациентов в период «терапевтического окна». Зарубежные рекомендации 2013 года предлагают пересмотреть противопоказания с учетом данных последних рандомизированных исследований [7].

Польза от ТЛТ снижается при увеличении временного интервала [10]. Требуется сокращение времени «от двери до иглы» (M 78,6 SD 26,9), которое до сих пор превышает международный стандарт («правило 60 минут») [15]. Напротив, время от начала заболевания до поступления в стационар (M 81,3 SD 32,3) значительно лучше среднероссийского показателя ($101,4 \pm 54,9$ мин [1]. Резерв оптимизации кроется в организации внутригоспитального этапа для максимального сокращения времени «от двери до иглы» («from door to needle»). Для этого в последнее время рекомендуется минимизировать обследование анализов до внутривенного назначения rtPA при отсутствии критериев исключения [7].

Применение rtPA позволяет уменьшить выраженность неврологического дефицита. В нашем исследовании показана динамика снижения тяжести инсульта после системной ТЛТ как в общей популяции с 13 до 4 баллов NIHSS, так и у пациентов возраста до 74 лет и при среднетяжелом и тяжелом ИИ. Вызывает сложность интерпретация данных по динамике неврологического дефицита у пациентов старческого возраста и при исходном крайне тяжелом инсульте. В этих группах к выписке из стационара также получена динамика уменьшения тяжести по NIHSS, но статистической значимости связи с ТЛТ не прослеживается. Основным ограничивающим фактором является небольшое количество данных в этих группах. Таким образом, наибольший положительный эффект от реперфузии получают пациенты при среднетяжелом и тяжелом ИИ в возрасте до 74 лет.

Количество независимых в повседневной жизни пациентов не превышает 25–26 % при назначении только базисной терапии без использования реперфузионных методик [13]. В нашей работе получены результаты, показывающие хорошее восстановление (0–1 mRs) после ТЛТ у 41,1 % пациентов. Эти данные сопоставимы с результатами других авторов и международных исследований [7]. В возрасте до 60 лет данный показатель (63 %) наиболее значимо отличался от остальных. Приближаются к нему и данные группы с легким инсультом (53 %). Кроме

того, показана значимость различий по увеличению количества пациентов с удовлетворительным восстановлением при проведении ТЛТ при ИИ с оценкой NIHSS до 14 баллов. Благоприятным прогностическим признаком для функционального исхода могут служить данные РКТ головного мозга, полученные через сутки после тромболитической терапии. Отсутствие зоны некроза ткани значительно повышает вероятность хорошего и удовлетворительного восстановления. Меньшая польза от ТЛТ определяется при тяжелом и крайне тяжелом ИИ, результаты функционального восстановления в этих категориях сравнимы с терапией без использования агрессивной реперфузии [13], однако небольшое количество пациентов удерживает от формирования утвердительных выводов и делает необходимым продолжение исследования.

Частота возникновения ГТ повышается с возрастом, с 4 % у пациентов моложе 55 лет до 10–11 % у пациентов 75 лет и старше [17, 18]. В нашем исследовании ГТ возникли у пациентов возраста старше 60 лет, но без четкой связи с тяжестью ИИ. Таким образом, возраст пациентов > 60 лет уже является фактором риска развития ГТ. По результатам анкетирования российских клиник, частота симптомных ВМК, связанных с введением тРА, составляет 6,2 % при ИИ с NIHSS (14,1 ± 5,3) балла [1, 3]. Стоит отметить, что в исследованиях ECASS III и SITS-MOST частота симптомных ГТ ещё ниже (2,4 и 1,7 % соответственно). Возможно, это обусловлено менее глубоким неврологическим дефицитом (10,7 и 12 баллов NIHSS соответственно) в дебюте заболевания [3, 8]. Однако процент симптомных ГТ после ТЛТ в группах возрастных критериев ВОЗ эти исследования не описывают. Общая частота симптомных ВМК составляет 2,1 %, что сопоставимо с результатами последних работ и значительно лучше среднего показателя по РФ [1, 3, 8].

Тромболитическая терапия является эффективным и достаточно безопасным методом реперфузионной терапии острейшего периода ИИ, который открывает новую страницу в неотложной неврологии. Наибольшая польза от данной методики определяется у пациентов в возрасте до 60 лет, а также при ИИ средней тяжести с NIHSS до 14 баллов. Использование системной ТЛТ с тРА не увеличивает количества симптомных ГТ у пациентов пожилого и старческого возраста, а также при тяжелом и даже крайне тяжелом ИИ. Требуется проведение дальнейших исследований по установлению эффективности данной методики реперфузии в возрасте старше 75 лет и особенно при крайне тяжелом течении ИИ с NIHSS более 21 балла. Несмотря на использование тромболитической терапии грубая инвалидизация (mRs 4–5 баллов) возрастает от 14 до 50 % параллельно с увеличением возраста и тяжести поражения головного мозга.

Список литературы

1. Сковороца В. И., Шамалов Н. А., Рамазанов Г. Р., Анисимов К. В. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. № 12, вып. 2, Инсульт. С. 17–22.

2. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте : методическое пособие / под ред. В. И. Сковороцовой. М., 2010. 37 с.

3. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте : методическое пособие / под ред. В. И. Сковороцовой. М., 2011. 48 с.

4. Тромболитическая терапия ишемического инсульта и некоторые вопросы геморрагической трансформации ишемического очага / Захидов А. Я., Мубаракوف Ш. Р., Джалалов Ф. З. и др. // Вестник экстренной медицины. 2009. № 2. С. 47–51.

5. Фибринолитическая терапия ишемических инсультов / Вознюк И. А. // Сборник лекций мастер-класса по нейроанестезиологии и нейрореаниматологии, СПб., 2009. С. 103–137.

6. Brott T., Adams H. P. Jr., Olinger C. P., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // Stroke. 1989. N 20. P. 864–70.

7. Edward C. Jauch, Jeffrey L. Saver et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [Электронный ресурс]: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/01/31/STR.0b013e318284056a/> (дата обращения: 05.02.2013)

8. Gregory J. del Zoppo, Jeffrey L. Saver, Edward C. Jauch, Harold P. Adams., et al. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2009. N 40. P. 2945–2948.

9. Hacke W., Brott T., Caplan L. et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience // Neurology. 1999. N 53(7). P. 3–14.

10. Jeffrey L. Saver, Eric E. Smith et al. The “Golden Hour” and Acute Brain Ischemia : Presenting Features and Lytic Therapy in >30 000 Patients Arriving Within 60 Minutes of Stroke Onset // Stroke. 2010. N 41. P. 1431–1439.

11. Kidwell Ch. S., Saver J. L., Carneado J. et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intrarterial thrombolysis // Stroke. 2002. N 33. P. 717–724.

12. Khatri P., Wechsler L. R., Broderic J. P. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies // Stroke. 2007. N 38. P. 431–440.

13. Kwiatkowski T. G., Libmann R. B. et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year // N. Engl. J. Med. 1999. N 340. P. 1781–1787.

14. Molina C. A., Alvarez-Sabin J., Montaner J. et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction. A marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion // Stroke. 2002. N 33. P. 1551 – 1556.

15. Peter U. Heuschmann, Peter L. Kolominsky-Rabas et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Thrombolytic Therapy // JAMA. 2004. N 292 (15). P. 1831–1838.

16. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovascular Diseases. 2008. N 25. P. 457–507.

17. Tanne D., Kasner S. E. et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey // Circulation. 2002. N 9. P. 1679–1685.

18. William N. Whiteley, Karsten Bruins Slot et al. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke

Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Systematic Review and Meta-Analysis of 55 Studies // *Stroke*. 2012. N 43. P. 2904–2909.

19. Zivin J. A. Thrombolytic stroke therapy. Past, present, future // *Neurology*. 1999. N 53. P. 14–19.

References

1. Skvortsova V. I., Shamalov N. A., Ramazanov G. R., Anisimov K. V. Application of thrombolytic therapy of ischemic stroke in the Russian Federation. *The Korsakoff Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010, 12: Issue 2, Stroke, pp. 17-22. [in Russian]

2. *Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskoy insulte*. [Thrombolytic therapy for ischemic stroke]. Ed. V. I. Skvortsova. Moscow, 2010, 37 p.

3. *Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskoy insulte*. [Thrombolytic therapy for ischemic stroke]. ed. V. I. Skvortsova. Moscow, 2011, 48 p.

4. Thrombolytic therapy in ischemic stroke and some issues of ischemic zone hemorrhagic transformation. Zakhidov A. Ya., Mubarakov Sh. R., Dzhalalov F. Z. i dr. *Vestnik ekstreimnoi meditsiny* [Herald of Emergency Medicine]. 2009, 2, pp. 47-51. [in Russian]

5. Fibrinoliticheskaya terapiya ishemicheskikh insultov [Fibrinolytic therapy of ischemic stroke], Voznyuk I. A. *Sbornik lektsiy master-klassa po neuroanesteziologii i neiroreanimatologii* [Lectures of Master Class in Neuroanesthesiology and Neuroresuscitation]. Saint Petersburg, 2009, pp. 103-137.

6. Brott T., Adams H. P. Jr., Olinger C. P., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989, 20, pp. 864-70.

7. Edward C. Jauch, Jeffrey L. Saver et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/01/31/STR.0b013e318284056a/> (accessed 5 February 2013)

8. Gregory J. del Zoppo, Jeffrey L. Saver, Edward C. Jauch, Harold P. Adams., et al. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009, 40, pp. 2945-2948.

9. Hacke W., Brott T., Caplan L. et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*. 1999, 53(7), pp. 3-14.

10. Jeffrey L. Saver, Eric E. Smith et al. The "Golden Hour" and Acute Brain Ischemia: Presenting Features and Lytic Therapy in >30 000 Patients Arriving Within 60 Minutes of Stroke Onset. *Stroke*. 2010, 41, pp. 1431-1439.

11. Kidwell Ch. S., Saver J. L., Carneado J. et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2002, 33, pp. 717-724.

12. Khatri P., Wechsler L. R., Broderic J. P. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke*. 2007, 38, pp. 431-440.

13. Kwiatkowski T. G., Libmann R. B. et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, pp. 1781-1787.

14. Molina C. A., Alvarez-Sabin J., Montaner J. et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction. A marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2002, 33, pp. 1551-1556.

15. Peter U. Heuschmann, Peter L. Kolominsky-Rabas et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients with Acute

Ischemic Stroke Treated with Thrombolytic Therapy. *JAMA*. 2004, 292 (15), pp. 1831-1838.

16. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008, 25, pp. 457-507.

17. Tanne D, Kasner S. E. et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002, 9, pp. 1679-1685.

18. William N. Whiteley, Karsten Bruins Slot et al. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Systematic Review and Meta-Analysis of 55 Studies. *Stroke*. 2012, 43, pp. 2904-2909.

19. Zivin J. A. Thrombolytic stroke therapy. Past, present, future. *Neurology*. 1999, 53, pp. 14-19.

FIVE-YEAR EXPERIENCE OF THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE IN ARKHANGELSK REGIONAL VASCULAR CENTER

V. A. Saskin, A. I. Volosevitch, M. R. Kolygina, S. V. Krasilnikov

Regional Neurovascular Center, Volosevitch City Hospital N 1, Arkhangelsk, Russia

Background. Thrombolytic therapy (TLT) remains the most effective method for revascularization in acute ischemic stroke (AIS). The aim of our research was to evaluate the efficacy and safety of reperfusion therapy in intravenous TLT in the AIS. Methods. We have analyzed retrospectively medical records of 95 patients with AIS subjected to intravenous TLT with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) within the first 4.5 hours after emergence of symptoms ("therapeutic window"). The average dose of intravenous rtPA was 0.9 mg/kg. All the patients were divided into subgroups according to severity of AIS and age in accordance with WHO criteria. Following the TLT, we evaluated dynamic changes of neurological deficits using the National Institute Health Stroke Scale (NIHSS), rehabilitation levels using the modified Rankin Scale (mRs), as well as incidence of ischemic lesions and hemorrhagic transformation (HT) using CT-scan. Results and Conclusions: We have found that intravenous TLT was beneficial in the subgroups of the patients younger than 60 years, as well as those scored of moderate AIS severity (NIHSS ≤ 14 points). Despite the use of the TLT, disability severity (mRs 4-5 points) increased from 14 to 50 % in parallel with increasing age and severity of the brain damage. The incidence of symptomatic HT following the intravenous TLT corresponded to the international studies results.

Keywords: acute ischemic stroke, thrombolytic therapy, recombinant tissue plasminogen activator, hemorrhagic transformation

Контактная информация:

Саскин Виталий Александрович — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич», аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, Архангельск, ул. Суворова, д. 1

Тел. (8182) 63-28-61

E-mail: saskinva@mail.ru