

Праздничкова Е.В.¹, Алашеев А.М.¹, Белкин А.А.¹, Волкова Л.И.²

Реперфузионные успехи и геморрагические неудачи системной тромболитической терапии ишемического инсульта в Свердловской области

1 - Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1", отделение для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения, г. Екатеринбург; 2 - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург

Prazdnichkova E.V., Alasheev A.M., Belkin A.A., Volkova L.I.

Systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke in Sverdlovsk region. Reperfusion «delights» and hemorrhagic «disasters»

Резюме

Повсеместное внедрение в практику процедуры системного тромболитического лечения при ишемическом инсульте предполагает более тщательное изучение факторов, определяющих его эффективность. В работе представлены результаты проведения системного тромболитического лечения больных с ишемическим инсультом в Региональном сосудистом центре и первичных сосудистых отделениях Свердловской области. Одним из наиболее важных факторов, оказывающих влияние на исход тромболитического лечения и функциональное восстановление пациентов, является геморрагическая трансформация ишемического очага. В ходе статистического анализа методом логистической регрессии установлено, что наибольшее значение для развития геморрагической трансформации имеют диастолическое давление при поступлении пациента и показатель способности пациента к самообслуживанию (оценка по шкале Рэнкин) при поступлении.

Ключевые слова: системный тромболитический при ишемическом инсульте, геморрагическая трансформация

Summary

Widespread launching of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke to clinical practice presumes an extensive investigation of characteristics, that influence an outcome. Our paper includes the results of systemic thrombolysis in ischemic stroke patients admitted to stroke centers of Sverdlovsk Region in 2009-2013. Hemorrhagic transformation is one of the most feared factors that affects the outcome of systemic thrombolysis and functional recovery of patients with ischemic stroke. We have analyzed results of systemic thrombolysis in survived patients depending on hemorrhagic transformation of ischemic focus. Logistic regression analysis revealed the most significant factors that anticipated hemorrhagic transformation of infarct, that included diastolic blood pressure at admission and level of independency of living at admission.

Key words: systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke, hemorrhagic transformation

Введение

Результаты исследования эффективности тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена в рамках терапевтического трехчасового окна при ишемическом инсульте, проведенного Национальным институтом неврологических заболеваний и инсульта, опубликованные в 1995 году [1], явились стимулом к значительному увеличению числа ежегодно проводимых процедур системного тромболитического лечения при ишемическом инсульте в мировой практике и в России. Несмотря на окончание так называемой эры «терапевтического нигилизма» в отношении системного тромболитического

лечения при ишемическом инсульте, необходимо признать тот факт, что в настоящее время даже в странах Европы и Соединенных Штатах Америки лишь 1 - 8% потенциально пригодных для тромболитического лечения пациентов получают эту процедуру [2]. Отказ от проведения системного тромболитического лечения может определяться несколькими возможными факторами: узостью терапевтического окна (в настоящее время расширенного для некоторых пациентов до 4,5 часов) [3]; недостаточной осведомленностью широкого круга населения о первых симптомах инсульта, малым числом центров, имеющих возможность круглосуточно проводить процедуру системного тромболитического лечения, а также избыточными

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов до проведения ТЛТ

Параметры	Показатель
Число пациентов	143
Оценка по NIHSS при поступлении, медиана (межквартильный диапазон)	12 (9-15)
Оценка по Рэнкин при поступлении, медиана (межквартильный диапазон)	4 (4-5)
Среднее систолическое артериальное давление при поступлении, среднее \pm стандартное отклонение, мм ртст	148 \pm 22
Среднее диастолическое артериальное давление при поступлении, медиана (межквартильный диапазон)	90 (80-100)
Уровень глюкозы при поступлении, медиана (межквартильный диапазон)	5,8 (5,1-7,2)

опасениями геморрагических осложнений, которые свойственны многим врачам [4]. Несмотря на то, что в клинической практике внутримозговые кровоизлияния после системного тромболитического лечения встречаются несколько реже, чем прогрессирование неврологического дефицита в связи с безуспешностью попытки восстановления кровотока в окклюзированной артерии, среди широкого круга неврологов сохраняется мнение о том, что геморрагические осложнения являются наиболее угрожающим следствием системного тромболитического лечения [5].

Однако, далеко не во всех случаях внутримозговое кровоизлияние сопровождается нарастанием неврологического дефицита и приводит к летальному исходу. Были разработаны несколько определений симптомативного внутримозгового кровоизлияния после системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Наиболее используемым в последнее время является определение, сформулированное в ходе рандомизированного исследования ECASSII (European Cooperative Stroke Study II), в соответствии с которым симптомным считается любое радиологически верифицированное внутричерепное кровоизлияние, которое развивается через 24-36 ч после тромболитического лечения и сопровождается увеличением оценки по NIHSS на 4 и более баллов [6].

Целью нашей работы было изучение эффективности тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте с анализом частоты геморрагической трансформации инфаркта, а также поиском факторов риска геморрагической трансформации зоны ишемии после системной ТЛТ.

Критериями отбора пациентов для ретроспективного анализа истории болезни было выполнение первичным сосудистым центром не менее 10 системных тромболитических в год за исследуемый период – 5 лет, то есть достигнутый технологический оптимум выполнения процедуры; информативность представленной документации; соблюдение основных пунктов протокола системной тромболитической терапии; наличие всех заполненных шкал осмотра пациента в установленные сроки, а также всего комплекса лабораторных данных.

Материалы и методы

Всего было скринировано 469 пациентов с ишемическим инсультом, получивших системный тромболитический в первичных сосудистых отделениях Свердловской области с 2009 по 2013 год. В соответствии с критериями отбора, в исследуемую группу вошли 143 пациента из

4 сосудистых центров (ГБУЗ СОКБ №1 – 80 пациентов, ГБУЗ №3 г. Каменск Уральский – 33 пациента, Алапаевская ЦГБ – 11 пациентов, ЦГБ №1 г. Серов – 19 пациентов). Следует отметить, что в исследование были включены как давно организованные центры, имеющие опыт проведения системного тромболитического лечения с 2009 года (ГБУЗ СОКБ №1, ГБУЗ №3 г. Каменск-Уральский), так и открывшиеся в 2013 году сосудистые отделения в городах Серов и Алапаевск.

Неврологический дефицит пациентов оценивали по шкале Национального института здоровья (NIHSS), способность к самообслуживанию – по модифицированной шкале Рэнкин (mRS), компьютерная томография головного мозга проводилась до ТЛТ и на первые, седьмые сутки после ТЛТ, и при любом ухудшении состояния пациента. Критерием эффективности тромболитической терапии было уменьшение оценки по NIHSS на 4 и более баллов. Анализ осложнений тромболитической терапии включал оценку частоты геморрагической трансформации по критериям ECASSII. Статистическая обработка данных проводилась в программе Medcalc 14.8.1. Средние величины в случае ненормального распределения данных представлены в виде медианы (25% квартиль – 75% квартиль).

Результаты и обсуждение

В группе исследования отмечено преобладание лиц мужского пола (58%), средний возраст составил 66 (55-75) лет. Ведущую роль среди факторов риска занимала артериальная гипертензия (у 91% пациентов), 50% больных курили, у 42% выявлена фибрилляция предсердий.

Состояние пациентов при поступлении (табл. 1) характеризовалось неврологическим дефицитом по NIHSS – 12 (9-15) баллов и способностью к самообслуживанию на уровне 4 (4-5) баллов по mRS. Среднее систолическое артериальное давление при поступлении составило 148 \pm 22 мм.рт. ст., среднее диастолическое давление при поступлении составило 90 (80-100) мм. рт. ст., уровень глюкозы при поступлении составил 5,8 (5,1-7,2) ммоль/л. Показатели системы свертывания (МНО, АЧТВ) соответствовали интервалу допустимых данных для проведения ТЛТ.

Среднее время от начала заболевания до проведения тромболитического лечения составило 200 (165-230) минут, время «от двери до иглы» – 60 (47-80) минут.

После проведения ТЛТ клинически значимое улучшение состояния определялось по уменьшению оценки по NIHSS на 4 и более баллов. С течением времени доля

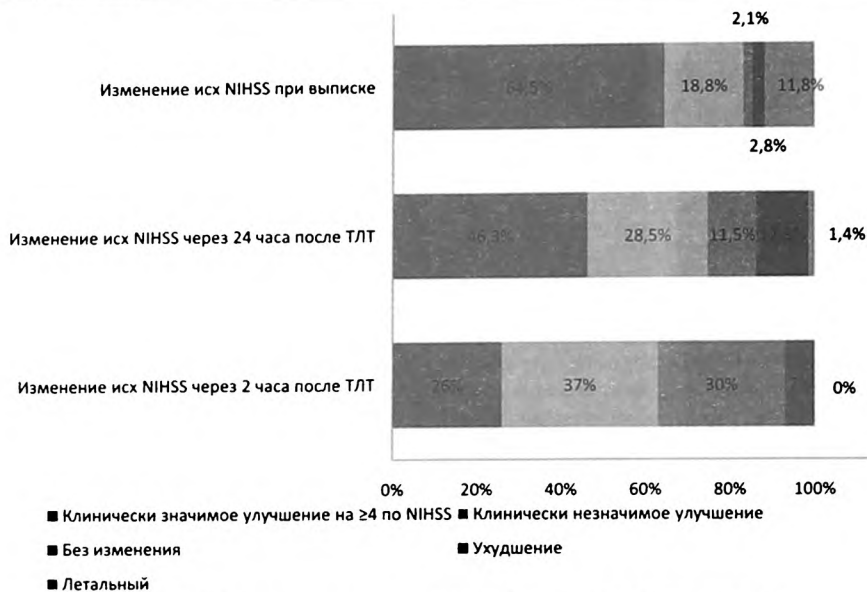


Рисунок 1. Динамика неврологического дефицита при проведении ТЛТ

таких пациентов увеличивалась. Так, через 2 часа после тромболитика их было 26%, через сутки – 46%, при выписке – 65%, что было закономерным проявлением восстановления функционирования клеток в зоне пенумбры (в первые сутки) и дальнейших успешных реабилитационных мероприятий, направленных на повышение нейропластичности мозга (рис.1).

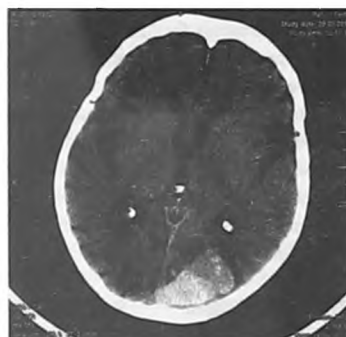
В исследуемой группе было продемонстрировано практически трехкратное снижение средней оценки по NIHSS после тромболитика среди выживших пациентов, с 12 баллов до 4 баллов ($p < 0,0001$). Драматическое улучшение состояния с полным регрессом неврологической симптоматики (NIHSS=0) отмечалось у 13 пациентов, что составило около 10% выживших больных. Показатель способности к самообслуживанию также демонстрировал благоприятную динамику с 4 (4-5) баллов при поступлении до 3 (2-4) баллов при выписке, что составило 25%.

Однако в исследуемой популяции были и неблагоприятные исходы. Так, у 27 (18,8%) пациентов отмечалось клинически незначимое уменьшение NIHSS (на 1-3 балла), у 3 (2,1%) пациентов выраженность неврологического дефицита осталась прежней, 17 пациентов (11,8%) умерло. Причинами летальных исходов были: тромбоэмболия легочной артерии (2 случая, 1,3%), обширный ишемический инфаркт (8 случаев (5,6%)) с последующим отеком головного мозга и вклиниением, желудочно-кишечное кровотечение (1 случай – 0,7%), внутричерепные кровоизлияния (7 случаев – 4,9%).

Появление реперфузионной гематомы не во всех случаях было предвестником неблагоприятного исхода. В исследуемой группе было зарегистрировано 24 (16,7%) случая внутричерепных кровоизлияний, в том числе, 6,3% геморрагических инфарктов и 4,2% паренхиматозных гематом (по классификации ECASS) из которых симптомными по критериям ECASSII были лишь 7 слу-



А



Б

Рисунок 2. Геморрагический инфаркт II типа (асимптомная геморрагическая трансформация) у пациента с ишемическим инсультом. А - компьютерная томограмма головного мозга до тромболитика, Б - через 24 часа после проведения тромболитика.

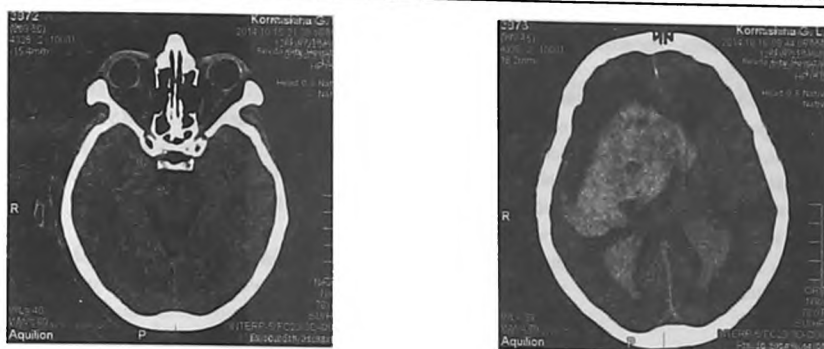


Рисунок 3. Симптомная паренхиматозная гематома II типа с фатальным исходом.
А - компьютерная томограмма головного мозга до тромболиза
Б - через 24 часа после проведения тромболиза.

Больные с геморрагической трансформацией инфаркта

Больные без геморрагической трансформации инфаркта

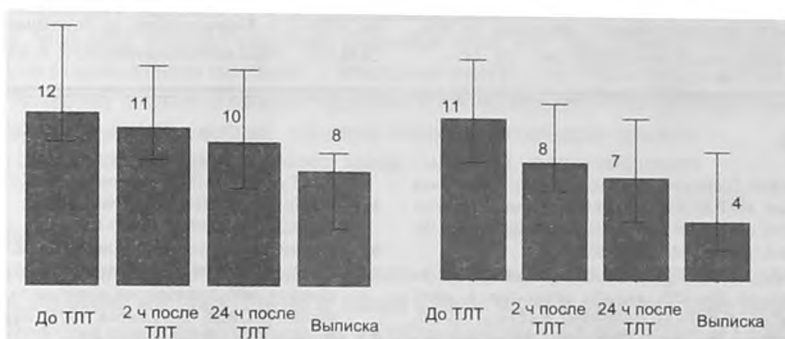


Рисунок 4. Динамика оценки по шкале NIHSS (средние показатели) в зависимости от наличия геморрагической трансформации.

чаев (4,9%). Примеры бессимптомной геморрагической трансформации и фатальной паренхиматозной гематомы представлены на рисунках 2 и 3.

В группе асимптомных внутримозговых кровоизлияний (17 пациентов, 11,9%) отмечалась положительная динамика неврологического статуса, что демонстрирует среднее уменьшение оценки по шкале NIHSS к моменту выписки, также достигшее клинической значимости (рис.4).

Следует отметить, что у выживших пациентов без реперфузионных кровоизлияний после тромболиза, наблюдалось более выраженное улучшение состояния и уменьшение неврологического дефицита (в среднем, до 4 баллов по NIHSS, $p < 0,0001$), при наличии кровоизлияния динамика также была клинически значимой, но не столь «драматически благоприятной» в среднем, до 8 баллов по NIHSS ($p=0,0006$).

Анализ восстановления способности к самообслуживанию показал, что в группе выживших больных с реперфузионной гематомой средняя оценка по Рэнкин с 4,4 (4,1; 4,7) баллов до тромболиза снизилась до 3,35 (2,65; 4,0) баллов (на 24%) при выписке ($p=0,0039$). У выживших больных без геморрагической трансформации средняя оценка по Рэнкин снизилась более значительно,

с 3,97 (3,8; 4,1) до 2,36 (2,11; 2,6) ($p < 0,0001$) баллов (на 41%). Интересно отметить, что в группе выживших больных с реперфузионной гематомой восстановления способности к самообслуживанию (mRS 0-2) достигли лишь 4 (23%) пациентов, тогда как среди выживших пациентов без геморрагической трансформации практически полностью восстановления утраченных функций достигли подавляющее большинство больных – 62 (75%). Таким образом, при отсутствии реперфузионной гематомы больные достигали практически полного восстановления самообслуживания в 3,3 раза чаще.

Поиск факторов риска развития геморрагической трансформации в исследуемой выборке путем однофакторного анализа выявил следующие значимые факторы:

1) высокое диастолическое давление до начала тромболиза ($p=0,0033$), в группе пациентов с геморрагической трансформацией составившее $96 \pm 7,7$ ммрт.ст.;

2) высокое среднее диастолическое артериальное давление в ходе тромболиза ($p=0,0017$), в группе пациентов с геморрагической трансформацией составившее $108 \pm 2,5$ ммрт.ст.;

3) высокую инвалидизацию (mRS) до тромболиза ($p=0,0135$), составившую $4,4 \pm 0,15$ баллов;

4) высокий уровень глюкозы при поступлении ($p=0,0313$) – $6,6\pm 0,3$ ммоль/л.

С учетом возможного взаимного влияния изучаемых факторов, был проведен анализ методом логистической регрессии, в ходе которого было установлено, что наиболее важными факторами, влияющими на развитие реперфузионной гематомы, служат показатель инвалидизации (mRS) пациента при поступлении, а также повышение диастолического давления при поступлении пациента и в ходе тромболитического лечения.

Выводы

1) На примере активно работающих первичных сосудистых отделений Свердловской области, выполняющих не менее 10 системных тромболитических в год, была доказана эффективность и безопасность тромболитической терапии сопоставимая с показателями российской и мировой статистики.

2) Было продемонстрировано, что, несмотря на геморрагическую трансформацию, отмечался регресс средней выраженности неврологического дефицита на 34%, уменьшение выраженности инвалидизации – на 24%.

3) Поиск наиболее значимых факторов риска развития геморрагической трансформации выявил, что наибольшее значение имеют высокие показатели диастолического давления и mRS перед тромболитической терапией. ■

Праздничкова Е.В., Алашеев А.М., Белкин А.А., Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1", отделение для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения, г. Екатеринбург; Волкова Л.И. - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Праздничкова Елена Васильевна, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 185, ГБУЗ СОКБ№1, prazdnichkova@yandex.ru, 8-908-63-99727.

Литература:

1. The 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.
2. Reeves M.J., Arora S., Broderick J.P., et al. Acute stroke care in the US: results from the 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke*. 2005;36:1232-1240.
3. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Методические рекомендации под ред. Е.И.Гусева, В.И.Скворцовой. М.; 2012.
4. Caplan L.R. Stroke thrombolysis: slow progress. *Circulation*. 2006;114:187-190
5. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998; 352: 1245-1251.
6. Derex L., Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008; 79: 1093-1099.