

УДК 616.831-005.1-036.111-06:616.151.5]-085

ОПЫТ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРЕЙШИЙ ПЕРИОД ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ГОРОДЕ ПЕРМИ

И.В. Шилоносова^{1}, В.В. Шестаков²*

¹Городская клиническая больница № 3, г. Пермь,

²Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

EXPERIENCE OF THROMBOLYTIC THERAPY AMONG PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIC STROKE IN THE CITY OF PERM

I.V. Shilonosova^{1}, V.V. Shestakov²*

¹City Clinical Hospital № 3, Perm,

²Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить эффективность тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в стационарах г. Перми.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 58 пациентов с острым ишемическим инсультом, пролеченных в Региональном сосудистом центре на базе ГКБ № 4 г. Перми и получивших системную тромболитическую терапию с февраля 2014 по февраль 2016 г.

Результаты. У 35 (60,3 %) пациентов тромболитическая оказалась эффективной. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта наблюдалась в 9 (15,5 %) случаях, но даже при ней отмечается регресс выраженности неврологического дефицита у 7 (77,9 %) пациентов; 5 (8,6 %) пациентов умерли.

Выводы. Реперфузионная терапия в г. Перми становится частью рутинной клинической практики. Результаты ее внедрения сопоставимы с российскими и зарубежными данными.

Ключевые слова. Тромболитическая терапия, ишемический инсульт, геморрагическая трансформация.

Aim. To assess the efficiency of thrombolytic therapy in ischemic stroke patients in the hospitals of Perm.

Materials and methods. Retrospective analysis of 58 case histories of patients with acute ischemic stroke, who had undergone treatment at Regional Vascular Center on the basis of CCH №4 in Perm and received systemic thrombolytic therapy in the period from February 2014 to February 2016 was carried out.

Results. Thrombolysis appeared to be effective in 35 (60,3 %) patients. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke was observed in 9 (15,5 %) patients, but even in this case, regress in manifestation of neurological deficit was noted in 7 (77,0 %) patients. Five (8,6 %) patients died.

Conclusions. Reperfusion therapy in the city of Perm has become a part of routine clinical practice. The results of introducing thrombolytic therapy are comparable with Russian and foreign data.

Key words. Thrombolytic therapy, ischemic stroke, hemorrhagic transformation.

© Шилоносова И.В., Шестаков В.В., 2016

тел. 8 919 488 73 16

e-mail: irinasila@mail.ru

[Шилоносова И.В. (контактное лицо) – врач-невролог палаты интенсивной терапии отделения реанимации и интенсивной терапии; Шестаков В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии].

ВВЕДЕНИЕ

Церебральный инсульт занимает второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения после инфаркта миокарда. Ежегодное число случаев острого нарушения мозгового кровообращения в России составляет около 450 тысяч. Инсульт является ведущей причиной инвалидизации больных среднего и пожилого возраста, 31 % пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в постороннем уходе, 20 % из них не могут самостоятельно передвигаться и лишь 8 % возвращаются к прежней работе [4].

Наиболее эффективным и безопасным методом лечения ишемического инсульта в первые часы заболевания считается тромболизис. Его достоинства при острой ишемии мозга были доказаны в ряде крупных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS, ATLANTIS A, B) [5].

В Российской Федерации метод системного тромболизиса впервые был внедрен в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова еще в 2005–2006 гг. Однако до 2008–2009 гг. тромболизис применялся только в отдельных центрах, преимущественно в университетских или академических клиниках [6].

Несмотря на то что тромболизис стал «прорывом» в лечении ишемического инсульта на современном этапе, этот метод сопряжен с большой частотой геморрагических осложнений и высокой летальностью. Он имеет много противопоказаний и требует очень жесткого отбора пациентов. В связи с этим особого внимания заслуживает изу-

чение особенностей течения инсульта у больных, подвергшихся тромболитической терапии (ТЛТ).

В Региональном сосудистом центре на базе ГКБ № 4 г. Перми тромболитическую терапию активно начали применять в 2014 г. С февраля 2014 по февраль 2016 г. пролечено 58 пациентов с ишемическим инсультом.

Цель настоящей работы – оценить эффективность тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в стационарах г. Перми.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы медицинские карты 58 пациентов, находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре ГКБ № 4 с февраля 2014 по февраль 2016 г. с острым ишемическим инсультом, получавших тромболитическую терапию.

Лечение соответствовало протоколу Российских клинических рекомендаций по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Все пациенты поступили в стационар в период терапевтического окна. Дважды при поступлении и через сутки после проведения тромболитической терапии осуществлялось КТ-исследование головного мозга. Определялись уровень сахара в крови, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, количество эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови. Тяжесть состояния пациента оценивалась по шкалам NIHSS, Рэнкина и Ривермид. Оценка клинического статуса пациентов и анализов крови проводилась также на 2-е, 6–8-е сутки и перед выпиской из стационара.

Математическая обработка полученных данных проведена с помощью интегративного пакета для статистического анализа Statistica 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов было 38 (67,2 %) мужчин и 19 (32,8 %) женщин, средний возраст – 64 [36; 80] г.; 29 (50 %) пациентов работали и 8 (13,8 %) имели инвалидность.

У 19 (32,8 %) пациентов наследственность была отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям. Гипертонической болезнью страдали 57 (98,3 %) человек, из них 32 (55,2 %) – более 5 лет. Дислипидемия наблюдалась у 36 (62 %) пациентов. У 20 (34,5 %) отмечалось нарушение толерантности к углеводам, у четырех из них (6,9 %) – сахарный диабет второго типа; 17 (29,3 %) человек курили, 10 (17,2 %) злоупотребляли алкоголем; 19 (32,6 %) имели в анамнезе транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт; 12 (20,7 %) страдали ишемической болезнью сердца, из них 8 (13,8 %) перенесли инфаркт миокарда, 4 оперированы ранее (аортокоронарное шунтирование). У 19 (32,7 %) пациентов имело место нарушение сердечного ритма: у 9 (15,5 %) – постоянная форма, у 10 (17,2 %) – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, одному пациенту установлен искусственный водитель ритма. В 35 (60,3 %) случаях инсульт был атеротромботическим, в 23 (39,7%) – кардиоэмболическим. У 46 (75,9 %) пациентов он был полусферным (в бассейне левой средней мозговой артерии – у 28 (44,9 %), в бассейне правой средней мозговой артерии – у 18 (31 %)). У 14 (24,1 %) человек инсульт развился в вертебробазилярном бассейне.

По тяжести состояния при поступлении у 36 (62,1 %) человек инсульт квалифицирован как легкий (5–10 баллов по шкале NIHSS), у 19 (32,7 %) – средней степени тяжести (от 10 до 19 баллов), у 3 (5,2 %) – тяжелый (20–24 балла). В одну группу были объединены пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением инсульта, что позволило сравнивать их показатели методом параметрической статистики с показателями группы пациентов с легким течением.

Оказалось, что у пациентов со среднетяжелым течением инсульта (10–24 балла по шкале NIHSS) чаще ($p = 0,018$) наблюдался его кардиоэмболический вариант. У них достоверно чаще ($p = 0,027$) отмечался стенозирующий атеросклероз магистральных артерий шеи. Полушарные инсульты протекали тяжелее ($p = 0,01$), чем инсульты в вертебробазилярном бассейне. При среднетяжелом варианте течения инсульта чаще ($p = 0,029$) наблюдалось нарушение сердечного ритма, а уровень глюкозы в крови был достоверно выше ($p = 0,01$). Воспалительные изменения крови чаще встречались у лиц со среднетяжелым течением болезни: был выше лейкоцитоз на 2-е сутки ($p = 0,034$), выше СОЭ на 8–10-е сутки ($p = 0,03$). У пациентов этой группы чаще ($p = 0,0049$) происходила геморрагическая трансформация и оказалась более выраженной перивентрикулярная лейкомаляция ($p = 0,00028$).

Тяжесть состояния 50 пациентов (по шкале NIHSS) оценена при выписке. У 6 (12 %) из них состояние расценено как среднетяжелое (у 5 человек – 10–19 баллов, у 1 – 32 балла), у остальных 44 (88 %) – как легкое (5–9 баллов). При среднетяжелом состоянии существенно чаще ($p = 0,0058$) наблюдалось нарушение толерантности к углеводам. Окружность талии в этой группе пациентов была достоверно больше ($p = 0,035$)

(у лиц со среднетяжелым течением инсульта Me [104,0], с легким Me [89,3]).

В целом у 35 (60,3 %) из 58 человек тромболитическая терапия оказалась эффективной (неврологический дефицит уменьшился на 4 балла и более), у 10 (17,9 %) отмечалось незначительное улучшение (1–3 балла), у 3 (5,2 %) – эффекта не было. Ухудшение наблюдалось в 7 (12 %) случаях: 5 (8,6 %) пациентов умерли, у 2 (3,4 %) количество баллов по шкале NIHSS увеличилось с 10 баллов при поступлении до 32 при выписке и с 3 до 9 баллов. Три пациента продолжили лечение в стационаре.

Более эффективной ($p = 0,034$) тромболитическая терапия оказалась у женщин по сравнению с мужчинами; у курящих ($p = 0,003$) по сравнению с некурящими.

Геморрагическая трансформация ишемического инсульта наблюдалась у 9 (15,5 %) пациентов, у 3 из них выявлено паренхиматозное кровоизлияние 2-го типа (более 30 % объема инфаркта), в 1 наблюдении кровоизлияние возникло вне очага ишемии.

В группе пациентов с геморрагической трансформацией наблюдались определенные закономерности. У 4 (44,4 %) человек инсульт был повторным и на КТ определялись кистозно-атрофические изменения мозга, еще у 4 (44,4 %) при поступлении на КТ уже наблюдалась зона ишемии.

Тяжесть инсульта у пациентов с геморрагической трансформацией при поступлении была различна: у 3 (33,3 %) она была квалифицирована как легкая (5–9 баллов), у 5 (55,6 %) – средней степени тяжести (10–19 баллов) и у 1 (11,2 %) пациента как тяжелая (20 баллов).

При выписке из стационара у 7 (77,8 %) пациентов с геморрагической трансформацией инсульт расценивался как легкий (до 9 баллов), у 1 – тяжелый (34 балла) и 1 человек умер на 5-е сутки после тромболитического

Таким образом, тромболитическая терапия оказалась эффективной в 6 (66,7 %) пациентов с геморрагической трансформацией ишемии мозга из 9, еще в 1 (11,2 %) наблюдении она была малоэффективной (разница по шкале NIHSS – менее 3 баллов). В 2 случаях тромболитическая терапия оказалась неэффективной.

Геморрагическая трансформация чаще развивалась при кардиоэмболическом типе инсульта, чем при атеротромботическом ($p = 0,009$), чаще в наблюдениях с нарушением сердечного ритма ($p = 0,015$). У пациентов с геморрагической трансформацией глюкоза на 8–10-е сутки болезни была достоверно ($p = 0,004$) выше (при геморрагической трансформации Me [11,05], при «чисто» ишемическом инсульте Me [6,13]). С-реактивный протеин на 8–10-е сутки был значимо выше ($p = 0,006$) у больных при геморрагической трансформации (Me [144,0]), при «чисто» ишемическом инсульте (Me [28,0]).

Оперативное вмешательство потребовалось в 3 случаях. У больного с обширной гематомой (59×44×56 мм) в левой гемисфере произведено ее удаление. При одновременной ишемии в бассейнах левой и правой средней мозговой артерии потребовалась декомпрессионная трепанация черепа и в 1 случае – тромбэктомия.

Пневмония развилась у 8 (13,7 %) из 58 пациентов: у трех в 1-е сутки болезни, у двух – на 2-е (у одного из них аспирационная), у трех – на 3-и, у одного – на 7-е сутки.

Синдром полиорганной недостаточности развился у 4 (7,1 %) человек.

На искусственной вентиляции легких находились 5 пациентов, из них двоим сделана трахеостомия.

Пять (8,6 %) пациентов умерли на 4-е, 5-е, 6-е, 7-е и 13-е сутки. Патолого-анатомическое

вскрытие показало, что у трех из них инсульт развился в бассейне левой средней мозговой артерии, у одного в вертебробазиллярном бассейне, и еще у одного – ишемия в бассейне задней мозговой артерии слева с формированием внутримозговой гематомы в затылочной доле справа. Из них один пациент имел заболевание кишечника с метастазами в печень, у другого ухудшение состояния возникло на фоне аспирационной пневмонии, у третьего развилась декомпенсация хронической сердечной недостаточности с формированием гидроперикарда, вторичного плеврита и гипостатической пневмонии.

КТ-перфузия мозга при поступлении проведена 19 (32,7 %) пациентам, из них у 10 (52,6 %) выявлены зоны гипоперфузии. Остальным 37 пациентом при поступлении проведена КТ-визуализация головного мозга, которая лишь у 11 (18,9 %) пациентов выявила зону ишемии. При КТ-контроле через сутки после проведения тромболитической терапии очаг ишемии сформировался у 31 (53,4 %) пациента.

Отметим, что многоочаговое ишемическое поражение вещества головного мозга может иметь место не только при кардиоэмболическом, но и при атеротромботическом инсульте. Например, у трех пациентов очаги ишемии были в двух бассейнах васкуляризации мозга. В бассейнах левой и правой средних мозговых артерий развился кардиоэмболический инсульт у курящего пациента 54 лет с гипертонической болезнью и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. В дальнейшем ему потребовалась декомпрессионная трепанация черепа в связи с нарастанием отека мозга. Атеротромботический инсульт в системе правой средней мозговой артерии и вертебробазиллярном

бассейне одновременно развился еще у одного курящего пациента 55 лет с гипертонической болезнью, дислипидемией и стенозирующим атеросклерозом (стеноз брахиоцефальной артерии справа 73 %). Атеротромботический инсульт в бассейнах средней мозговой и позвоночной артерий возник у пациента 56 лет, уже имевшего в анамнезе два ишемических инсульта, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, гипоплазию левой позвоночной артерии. У двух человек отмечалось многоочаговое поражение в пределах одного бассейна. В частности, у пациента 44 лет с атеротромботическим инсультом, обусловленным патологической извитостью брахиоцефальных артерий, КТ-исследование выявило многоочаговое поражение мозга в бассейне левой задней мозговой артерии. Аналогичный атеротромботический инсульт с многоочаговым поражением мозга в бассейне левой средней мозговой артерии развился у пациента 76 лет, имевшего в анамнезе инфаркт миокарда, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (до 60 %), стентирование подключичной артерии.

В одном наблюдении при поступлении у пациента КТ-перфузия выявила зону гипоперфузии в бассейне левой средней мозговой артерии, а очаг ишемии на 2-е сутки болезни сформировался в вертебробазиллярном бассейне. В другом наблюдении при КТ-перфузии в первые часы инсульта обнаружена зона гипоперфузии в бассейне левой средней мозговой артерии и в вертебробазиллярном бассейне, а после тромболитической терапии очаг сформировался только в вертебробазиллярном бассейне.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о несомненной эффективно-

сти тромболитической терапии при ишемических инсультах, несмотря на большое количество геморрагических осложнений и достаточно высокую летальность у пациентов.

По нашим данным, тромболитическая терапия оказалась более эффективной у женщин, чем у мужчин. В многотысячных когортных исследованиях были получены различные данные о влиянии на исход заболевания гендерных различий в целом: в одних исследованиях лучшее функциональное восстановление и более низкая летальность также отмечались у женщин [8], в других – у мужчин [9]. Лучшие исходы заболевания у женщин были связаны с меньшей частотой развития геморрагической трансформации [11], более частой реканализацией пораженного сосуда [13]. Кроме того, в систематическом обзоре рандомизированных исследований были представлены данные о большей эффективности алтеплазы у женщин [7].

Наш опыт тромболизиса подтверждает его большую эффективность у курящих пациентов, чем у некурящих, что уже отмечено в литературе [2, 10, 12]. Улучшение тканевой реперфузии на фоне курения можно объяснить некоторыми особенностями свертывающей системы крови у курящих. Курение нарушает синтез и высвобождение эндогенного тканевого активатора плазминогена, приводящего к повышению уровня фибрина, циркулирующего в крови [12]. Образующиеся тромбы содержат большое количество фибрина и становятся более чувствительными к воздействию тканевого активатора плазминогена, что увеличивает вероятность благоприятного исхода тромболизиса [10]. Кроме того, установлено, что у курящих по сравнению с некурящими пациентами чаще отмечается реканализация артерий [2].

По данным литературы [2], результат тромболизиса при ишемическом инсульте можно прогнозировать с помощью данных нейровизуализации. Так, на возможную дальнейшую неэффективность тромболизиса может указывать наличие ранних признаков ишемии головного мозга на компьютерной томограмме [1]. Однако с учетом клинического опыта этот показатель не может служить абсолютным противопоказанием для тромболитической терапии [2]. По нашим данным, у 4 (44,4 %) из 9 пациентов с геморрагической трансформацией инсульта был повторным и КТ выявила в головном мозге пациентов соответствующие кистозно-атрофические изменения. Еще у 4 пациентов при поступлении в ранние сроки на КТ была уже визуализирована ишемия.

Летальный исход при тромболитической терапии в литературе ассоциируется с такими факторами, как возраст пациентов, уровень систолического артериального давления при их поступлении, выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS [5]. По данным наших наблюдений, летальный исход также был ассоциирован с выраженностью неврологического дефицита у пациентов по шкале NIHSS. У умерших пациентов, получивших тромболитическую терапию, чаще наблюдалось нарушение углеводного обмена. В литературе отмечено, что у 60 % больных острым ишемическим инсультом регистрируется гипергликемия. Повышение уровня глюкозы также ассоциировано с ухудшением клинического исхода инсульта и смертью. Метаанализ данных 55 исследований, опубликованных в 1996–2012 гг., по изучению влияния уровня глюкозы при госпитализации и наличия сахарного диабета в анамнезе на исход тромболитической терапии при ише-

мическом инсульте показал, что уровень глюкозы в крови при поступлении и наличие сахарного диабета в анамнезе ассоциированы с ухудшением клинического исхода инсульта, повышением вероятности внутричерепного кровоизлияния и смертью [2].

По нашим данным, даже у 6 (66,7 %) пациентов с геморрагической трансформацией тромболитическая терапия оказалась эффективной. Еще у одного (11,2 %) больного она была малоэффективна (разница по шкале NIHSS менее 3 баллов). По данным литературы, появление реперфузионной гематомы также не во всех случаях является предвестником неблагоприятного исхода [2, 3].

Анализ КТ-перфузии мозга до проведения тромболитической терапии и через сутки показал, что при ишемическом инсульте нередко встречается многоочаговое поражение головного мозга. Причем это характерно не только для кардиоэмболического, но и для атеротромботического инсульта. Несколько очагов инфаркта мозга могут формироваться одновременно в одном или нескольких сосудистых бассейнах. У лиц в острейший период ишемического инсульта несколько участков мозга могут находиться в состоянии гипоперфузии, и даже при успешной тромболитической терапии кровотоков может не восстановиться.

Выводы

Таким образом, реперфузионная терапия ишемического инсульта в г. Перми становится частью рутинной клинической практики. Результаты ее внедрения сопоставимы с российскими и зарубежными данными. Ухудшение неврологического дефицита отмечается даже

при развитии геморрагической трансформации и наблюдается у 77,9 % больных с подобным осложнением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА 2012; 288.

2. Праздничкова Е.В., Алашеев А.М., Шалагина О.А., Волкова Л.И. Анализ факторов, влияющих на раннюю эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 3: 32–36.

3. Праздничкова Е.В., Алашеев А.М., Белкин А.А., Волкова Л.И. Реперфузионные успехи и геморрагические неудачи системной тромболитической терапии ишемического инсульта в Свердловской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014; 9 (123): 76–80.

4. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Под ред. В.И. Скворцовой. М.: Литерра 2007; 192.

5. Шамалов Н.А., Рамазанов К.В., Анисимов К.В. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте. Нервные болезни 2013; 2: 23–28.

6. Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014; (спецвып. 2): 15–21.

7. Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова М.А., Толмачев А.П. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболитизиса у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014; (3): 61–68.

8. *Holroyd-Ledic J.M., Kapral M.K., Austin P.C., Tu J.V.* Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke. *Stroke* 2000; 31: 1833–1840.

9. *Kapral M.K., Fang G., Yill M.D.* Investigators of the registry of the Canadian stroke network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the registry of the Canadian stroke network. *Stroke* 2005; 36: 809–823.

10. *Kufner A., Nolte C.H., Galinovic I.* Smoking-thrombosis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44 (2): 407–420.

11. *Meseguer E., Mazighi M., Labreuche J.* Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to

gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke* 2009; 40: 2104–2114.

12. *Newby D.E., McLeod A.L., Uren N.G.* Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking; direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001; 103 (15): 1936–1977.

13. *Savitz S.I., Schlaug G., Caplan L., Selim V.* Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration. *Stroke* 2005; 36: 1447–1498.

Материал поступил в редакцию 2.07.2016