



Новые подходы к реверсии антикоагуляции при инсульте

Британским исследователям удалось более чем в 2 раза сократить время «дверь – игла» с целью реверсии оральной антикоагулянтной терапии (ОАТ) у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК).

По данным ведущего автора исследования, профессора Эдриана Парри-Джонса (Салфордский трастовый фонд Национальной службы здравоохранения, Великобритания), 5-12% случаев ВМК связаны с сопутствующим лечением антикоагулянтами, что может приводить к увеличению объема гематомы и ухудшать прогноз. Национальное руководство Великобритании рекомендует быструю реверсию антикоагуляции путем назначения концентрата протромбинового комплекса (КПК) и витамина К.

Целью первого этапа исследования было установить барьеры на пути к оптимальному ведению пациентов с ВМК, получающих ОАТ, в инсультом центре Салфордского королевского госпиталя и в Великобритании в целом.

Протокол в госпитале включал urgentную оценку коагуляции и компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Если международное нормализованное отношение (МНО) равнялось $\geq 1,2$ и КТ достоверно указывала на ВМК, пациенту назначали витамин К 10 мг внутривенно и, после консультации гематолога, КПК 20 МЕ/кг (30 МЕ/кг при МНО $> 2,5$).

Средний возраст пациентов (n=26, из них мужчин – 62%) составил 78 лет, средняя оценка по шкале комы Глазго (ШКГ) на момент поступления – 15 баллов, средний объем ВМК – 23,6 мл, среднее МНО – 2,9 при поступлении и 1,3 после лечения, выживаемость – 62% через 7 дней и 58% через 30 дней.

Витамин К внутривенно и КПК были назначены 21 пациенту, только витамин К – 2 участникам, и у 3 больных лечение не проводилось.

Основными составляющими времени «дверь – игла» для назначения КПК были такие показатели, как «дверь – принятие решения», «принятие решения – назначение обследования», «назначение обследования – получение КПК» и «получение КПК – введение КПК».

В период с марта 2009 по март 2012 года время «дверь – игла» стабильно сокращалось благодаря выявлению и устранению барьеров (p<0,001). В 2009 г. (n=6) этот показатель в среднем составлял 240 мин. Преимущественно за счет уменьшения временных промежутков «дверь – принятие решения» и «получение КПК – введение КПК» в 2010 г. время «дверь – игла» удалось сократить до 150 мин (n=6).

Доктор Э. Парри-Джонс отметил, что в конце 2010 г. врачи-инсультологи достигли соглашения с гематологами в том, что больше не требуется разрешение гематологов на использование КПК, при этом хранение препаратов КПК стало осуществляться непосредственно в инсультом отделении.

С помощью дальнейшей оптимизации в 2011 г. время «дверь – игла» сократилось до 120 мин. Наконец, в конце 2011 г. в клиническую практику были внедрены экспресс-тесты МНО, позволяющие проводить исследование у постели больного, и в 2012 г. (n=6) время «дверь – игла» уменьшилось до 100 мин.

Анализ ведения пациентов в Великобритании в целом проводился в период с декабря 2010 по январь 2011 года путем опроса членов Британской ассоциации инсультологов. В опросе принимали участие 139 врачей (23%), при этом были представлены все регионы страны.

Экспресс-тесты МНО использовали 4% респондентов, свежемороженную плазму назначали 10% опрошенных, КПК – 77% (в т. ч. 76% – только после консультации гематолога). Препараты КПК хранились в банке крови или гематологическом отделении (67% опрошенных) или в инсультом отделении (5%).

По словам профессора Э. Парри-Джонса, важнейшими барьерами для быстрой реверсии ОАТ после ВМК были необходимость получения согласия гематолога на введение

КПК, доставка крови в лабораторию для определения МНО и отсутствие препаратов КПК в инсультом отделении. Кроме того, нередко имели место ситуации, когда медперсонал недостаточно хорошо знал протокол ведения пациентов и/или плохо владел соответствующими практическими навыками.

Следует отметить, что госпитальный протокол, использовавшийся в исследовании, применим только при ОАТ варфарином. Недавно было установлено, что КПК может вызывать реверсию антикоагулянтных эффектов ингибиторов фактора Ха ривароксабана и аписабана, однако не влияет на эффекты прямого ингибитора тромбина дабигатрана.

Нерешенной проблемой, связанной с применением новых антикоагулянтов, является отсутствие стандартного теста, который бы позволял определить, принимает ли пациент препарат или нет. МНО у таких больных абсолютно нормальное.



Профессора Дж. Ферро и М. Геннерици на открытии ESC-2012

Как отметил президент ESC-2012, профессор Михаэль Геннерици (Университет Гейдельберга и Мангейма, Германия), компании – производители ривароксабана, аписабана и дабигатрана в настоящее время разрабатывают тесты, с помощью которых можно будет контролировать лечение. Однако вопрос диагностики, вероятно, решить легче, чем проблему терапии: на сегодня не известно, как блокировать ингибирование фактора Ха и тромбина, т. е. антитоды вышеуказанных препаратов отсутствуют.

Оценка по шкале комы Глазго позволяет предсказывать 30-дневную смертность после внутримозгового кровоизлияния

Другое исследование, результаты которого представлял профессор Э. Парри-Джонс, проводилось с целью изучения предиктивной ценности 4 широко используемых прогностических систем в большой когорте пациентов с ВМК.

В статистический анализ включили случаи ВМК (n=1181), которые были зарегистрированы в период с января 2008 по октябрь 2010 года в Манчестерском центре нейронаук (Великобритания). Средний возраст больных составил 73,4 года, мужчин было 52,7%, средняя оценка по ШКГ при поступлении равнялась 13, средний объем ВМК – 24,8 мл. Внутрижелудочковое кровоизлияние имело место в 37,6% случаев.

Смертность составила 41,3% через 20 дней и 52,4% через 1 год.

Авторы установили, что ШКГ позволяла так же эффективно предсказывать 30-дневный риск смерти, как и 3 шкалы, специально разработанные для пациентов с ВМК (ICH, ICH-GS и MICH).

Профессор Э. Парри-Джонс отметил, что оценку по ШКГ можно получить за несколько минут, в то время как шкалы ICH, ICH-GS и MICH подразумевают визуализацию головного мозга. Последняя больным с подозрением



Новости конференции (European Stroke Conference)

22-25 мая,

XXI Европейская конференция по инсультам (European Stroke Conference)

г. Лиссабон, Португалия

на ВМК рано или поздно все равно проводится, однако быстрое получение прогностической информации может быть важным для пациента и его родственников, а также может помочь врачу выбрать тактику лечения, в частности относительно назначения гемостатических и антигипертензивных препаратов.

По мнению профессора Э. Парри-Джонса, после валидации предиктивной ценности ШКГ при ВМК эту шкалу можно будет использовать при отборе пациентов в будущих клинических исследованиях.

Несоответствие MPT-показателей после инсульта является предиктором лучшего исхода тромболитизиса

Группа ученых во главе с профессором Маартеном Лансбергом (Стэнфордский университет, г. Паоло-Альто, США) установила, что несоответствие исходных показателей магнитно-резонансной томографии (МРТ), а именно объемов очага на перфузионно-взвешенных (PW) и диффузионно-взвешенных (DW) изображениях, можно использовать в качестве предиктора ответа пациентов с ишемическим инсультом на внутриартериальный тромболитизис тканевым активатором плазминогена (tPA).

В ближайшем периоде ишемического инсульта объем очага на DW обычно меньше, чем зона аномальной перфузии на PW, являющаяся потенциальным размером инфаркта. Следует отметить, что несоответствие DW>PW не коррелирует с пенумброй – зоной ишемической полутени, определяемой по данным позитронно-эмиссионной томографии.

Авторы исследования DEFUSE-2 предположили, что у пациентов с DW<PW реперфузия будет ассоциироваться с ограничением роста инфаркта по сравнению с соответствующим показателем у пациентов с другими профилями МРТ; иными словами, зона несоответствия представляет собой ткань мозга, которую можно спасти.

Проспективное когортное исследование DEFUSE-2 (Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution Study 2) проводилось в 9 клинических центрах США в период 2009-2011 гг. К участию допускались пациенты в возрасте 18 лет и старше с оценкой тяжести инсульта по шкале NIHSS ≥ 5 при условии, что они были кандидатами на внутриартериальную терапию острого инсульта (пункция паховой артерии менее чем через 12 ч после появления симптомов) и могли перенести МРТ менее чем за 90 мин до начала тромболитизиса.

Контрольные МРТ-исследования проводились через 12 ч после окончания тромболитической терапии и на 5-й день. Благоприятным клиническим ответом считали улучшение оценки по NIHSS на ≥ 8 баллов или оценку 0-1 на 30-й день.

Средний возраст пациентов составил 66 лет, средняя оценка по NIHSS равнялась 16; 53% ранее получали внутривенный тромболитизис tPA. От появления симптомов инсульта до начала внутриартериальной терапии проходило в среднем 5,9 ч.

Из 110 пациентов, получивших внутриартериальный тромболитизис, у 6 МРТ не подавались интерпретации, у 78 имело место несоответствие DW<PW и у 26 оно отсутствовало (DW=PW).

Ранняя реперфузия была достигнута у 59% пациентов группы DW<PW и у 57% больных группы DW=PW. Исследователи определяли реперфузию как снижение объема очага на PW не менее чем на 50% на 5-й день по сравнению с исходным.

У пациентов группы DW<PW, у которых была зарегистрирована реперфузия, рост объема инфаркта замедлился (в среднем 30 мл vs 73 мл при отсутствии реперфузии; p=0,005), однако у больных группы DW=PW реперфузия значимого влияния на этот показатель не оказывала (96 мл при реперфузии vs 34 мл в ее отсутствие; p=0,21).

У пациентов с несоответствием DW<PW и реперфузией вероятность благоприятного клинического исхода была в 5 раз выше, чем у реперфузированных больных с DW=PW (p=0,004).

Среди пациентов группы DW<PW благоприятный клинический исход на 30-й день отмечен у 70% больных с реперфузией и у 31% – без реперфузии (p=0,001). Однако у пациентов группы DW=PW реперфузия на частоту благоприятного исхода не влияла (42% при реперфузии vs 78%

Новости конференции European Stroke 22-25 мая,

XXI Европейской по инсульту Conference 2012) г. Лиссабон, Португалия

в ее отсутствие; $p=0,2$). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении оценки по модифицированной шкале Rankin на 90-й день.

Таким образом, ответ на эндоваскулярную реперфузионную терапию отличается в зависимости от наличия или отсутствия исходного несоответствия DWI и PWI на МРТ, при этом пациенты с $DWI < PWI$ чаще достигают благоприятного клинического исхода и лучше отвечают на тромболитическую терапию. По мнению авторов, полученные результаты являются основанием для проведения более крупного рандомизированного исследования эндоваскулярной терапии инсульта с отбором пациентов в соответствии с показателями МРТ.

Аномалии яремных вен связаны с тромбозом венозного синуса

Китайские ученые впервые установили, что аномалии внутренней яремной вены (ВЯВ) являются фактором риска тромбоза церебрального венозного синуса (ТЦВС).

ТЦВС — уникальная форма инсульта, диагностируемая, как правило, у людей молодого возраста, которая ассоциируется с высоким риском рецидива, инвалидизации и смерти.

Доктор Лингьян Джи (Столичный медицинский университет, г. Пекин, Китай) с помощью цветного доплера обследовала 51 пациента с ТЦВС и 30 здоровых добровольцев, чтобы установить диаметр и максимальную скорость кровотока (V_{max}) в 3 точках ВЯВ: при впадении в безмянную вену (J1), в месте впадения верхней щитовидной вены в ВЯВ (J2) и на уровне бифуркации общей сонной артерии (J3).

Из 51 больного у 31 (60,8%) были обнаружены аномалии ВЯВ: у 19 пациентов (61,3%) наблюдались кольцевидные стенозы, у 9 (29,0%) — гипопластические ВЯВ, у 2 (6,5%) — тромбоз ВЯВ и у 1 (3,2%) — аномальный клапан вены.

Около 60% аномалий располагались в левой ВЯВ, 30% — в правой и 10% — билатерально. Большинство аномалий (85%) локализовались в точке J3, остальные одинаково часто наблюдались в точках J1 и J2. При односторонних аномалиях ТЦВС всегда развивался на той же стороне.

У здоровых добровольцев диаметр ВЯВ составлял в среднем 7,1 мм слева и 7,4 мм справа при V_{max} $45,8 \pm 10,7$ и $49,8 \pm 12,2$ см/с соответственно. В то же время минимальный диаметр ВЯВ на стороне унilaterальной аномалии был значительно меньше ($2,1 \pm 1,1$ мм), чем таковой контралатеральной ВЯВ ($6,2 \pm 3,0$ мм; $p < 0,001$).

Показатель V_{max} на стороне унilaterального кольцевидного стеноза был значительно выше по сравнению с непораженной стороной ($110 \pm 49,7$ vs $68,7 \pm 29,5$ см/с соответственно; $p < 0,05$), а унilaterальная гипоплазия, напротив, ассоциировалась с более низкой V_{max} ($45,3 \pm 28,6$ vs $87,5 \pm 39,7$ см/с; $p < 0,05$).

У 30 здоровых добровольцев значимые различия в диаметре и V_{max} между левой и правой ВЯВ отсутствовали во всех 3 точках.

Основываясь на полученных результатах, доктор Л. Джи пришла к выводу, что аномалии ВЯВ являются фактором риска ТЦВС и что с помощью цветного доплера можно определять наличие и тип аномалий.

Сульфат магния не оказывает благоприятного эффекта при субарахноидальном кровоизлиянии

Магний считается нейропротекторным элементом и эффективен в лечении эклампсии — состояния, в развитии которого принимает участие тот же патофизиологический механизм (отсроченная ишемия головного мозга), что и при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии (АСАК). Смертность в течение 1-го месяца после АСАК составляет 27-44%, при этом 20% выживших становятся инвалидами.

Целью исследования MASH-2 (Magnesium for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage 2), которое на ESC-2012 представляла профессор Сання Дорхут Мейес (Университетский медицинский центр г. Утрехта, Нидерланды), было изучить влияние магния сульфата, вводимого внутривенно, на клинические исходы АСАК.

В период с апреля 2004 по 2011 год пациентов в возрасте 18 лет и старше с указаниями на аневризматическую природу субарахноидального кровоизлияния (по данным визуализации головного мозга) в первые 4 дня от появления симптомов рандомизировали для получения магния сульфата 64 ммоль/сут или физиологического раствора (плацебо)

внутривенно капельно на протяжении 20 дней или до выписки, или до смерти (в зависимости от того, что наступало раньше).

Первичной конечной точкой был неблагоприятный исход, определенный как оценка по модифицированной шкале Rankin 4-5 (означает тяжелое нарушение функции) через 3 мес после события либо смерть.

Группы магния сульфата и плацебо были сопоставимы по всем исходным характеристикам, кроме среднего времени введения препарата, которое составило соответственно 41 и 33 ч от появления симптомов.

Статистически значимые различия между группами по первичной конечной точке отсутствовали. Более глубокий анализ также не выявил каких-либо различий во всех подгруппах пациентов, сформированных по таким признакам, как пол, возраст, тяжесть инсульта и метод специфического лечения аневризмы.

Терапия магния сульфатом в целом хорошо переносилась. Среди побочных эффектов отмечены 1 случай бессимптомной гипокальциемии, 2 случая бессимптомной гипермагниемии и 1 случай симптомной гипермагниемии (в группе плацебо подобных явлений не наблюдались).

Авторы также провели метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований (в т. ч. MASH-2), охвативший 2047 пациентов. Его результаты полностью соответствовали данным, полученным в MASH-2.

Бывший президент Европейской инсультной организации (ESO), профессор Дидье Лей (клиника Лилльского университета, Франция) отметил, что результаты исследования MASH-2 являются полностью нейтральными. У пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием магния сульфат не оказывает ни положительных, ни отрицательных эффектов, поэтому такое лечение не может быть рекомендовано.

Исследование IST-3: тромболитический эффективен даже у пациентов старше 80 лет

В исследовании IST-3 (International Stroke Trial 3) в период 2000-2011 гг. 3035 пациентов в возрасте 18 лет и старше в 156 клиниках 12 стран мира рандомизировали для получения в пределах 6 ч от появления симптомов инсульта рекомбинантного tPA ($n=1515$) в дозе 0,9 мг/кг (10% в виде болюса, остальная доза на протяжении 1 ч) или контрольного лечения ($n=1520$). Максимальная доза tPA составляла 90 мг.

В настоящее время тромболитический tPA показан пациентам в возрасте до 80 лет и в пределах 4,5 ч от развития симптомов инсульта.

Профессор Питер Сандеркок (Центр клинических наук головного мозга Эдинбургского университета, Великобритания), представивший результаты IST-3, отметил, что в исследовании приняли участие пациенты, у которых польза от тромболитического лечения ожидается, но не доказанная. Пациенты с четкими показаниями или противопоказаниями к проведению тромболитического лечения не включались.

Более половины (52%) участников были в возрасте старше 80 лет, около 75% получили тромболитический препарат через 3 ч от появления симптомов.

Первичной конечной точкой была доля пациентов, которые выжили и могли сами себя обслуживать, что определялось как оценка по Оксфордской шкале дезадаптации (OHS) 0-2 через 6 мес. OHS является модифицированной версией шкалы Rankin.

Лечение tPA ассоциировалось с повышением раннего риска осложнений: фатальные и нефатальные внутримозговые кровоизлияния в первые 7 дней развились у 7% пациентов группы тромболитического и у 1% больных контрольной группы (ОР 6,94; $p < 0,001$); смертность в первую неделю составила 11 vs 7% соответственно (ОР 1,60; $p = 0,001$).

Однако в период между 7-м днем и 6 месяцами наблюдения было зафиксировано значительное снижение смертности в группе tPA: в группе тромболитического умерли 244 пациента, тогда как в контрольной группе — 300 больных. Суммарное количество умерших (включая первые 7 дней) составило 408 vs 407 соответственно (около 27% в каждой группе).

Таким образом, тромболитический препарат не влиял на выживаемость. Однако лечение tPA ассоциировалось с увеличением вероятности выживания с меньшим нарушением функции на 27% по сравнению с контролем (ОР 1,27; $p = 0,001$).

Неожиданным для исследователей стало то, что пациенты старше 80 лет получали больше пользы от тромболитического, чем более молодые участники ($p = 0,027$). Кроме того, наблюдалась тенденция к более высокой эффективности tPA при более тяжелых инсультах.

Больше всего пользы тромболитический препарат при проведении в первые 3 ч от появления симптомов, однако эффективность лечения сохранялась при временном окне до 6 ч.

Следует отметить, что исследование IST-3 является крупнейшим на сегодня клиническим испытанием тромболитического препарата.

Новый тест на способность к глотанию снижает риск пневмонии у пациентов с инсультом

Британские ученые представили результаты исследования, в котором изучался новый тест, позволяющий определять трудности с глотанием у больных инсультом.

СВІТОВИЙ КОНГРЕС ОГЛЯД



Использование этого простого, чувствительного и высокопредиктивного скринингового инструмента привело к резкому снижению частоты пневмонии у таких пациентов.

Как отметил ведущий автор исследования, профессор Нейл Болдвин (Фрэнчайский госпиталь Севернобристольского траста NHS, г. Бристоль, Великобритания), тест MMASA (модифицированная оценка способности к глотанию Манна) может проводиться у постели больного и занимает около 5 мин, чем отличается от обычного теста Манна (MASA) — детальной оценки дисфагии, при которой на протяжении 1 ч с пациентом работает логопед.

Тест MMASA ранее был валидирован двумя неврологами у 150 пациентов с инсультом. В настоящем исследовании MMASA применяли инсультологи и логопеды по отдельности, при этом результаты теста были сопоставимы с таковыми при полной оценке функции глотания обоими специалистами (т. е. при использовании MASA).

В ходе теста MMASA оцениваются 10 доменов, влияющих на способность глотать. Каждый домен имеет максимальную оценку 10 баллов; таким образом, идеальная оценка составляет 100 баллов. Анализ ROC-кривых показал, что оптимальная пороговая оценка составляет 97 баллов (чувствительность — 72,3%, специфичность — 79,2%, положительная и отрицательная предиктивная ценность — 75,6 и 81,8% соответственно).

В исследовании скрининг с использованием MMASA прошли все пациенты с инсультом, госпитализированные во Фрэнчайский госпиталь в период между ноябрем 2009 и январем 2011 года. Случайно отобранные больные подверглись полному обследованию с применением теста MASA в пределах 2 ч после завершения MMASA. Ранее тест MASA был валидирован по сравнению с видеофлюороскопией — золотым стандартом для исследования глотания.

Участие приняли 50 мужчин и 50 женщин с острым инсультом (средний возраст — 78 лет). Оценка функции глотания осуществлялась в среднем через 55 ч после появления первых симптомов инсульта и через 38 ч после госпитализации.

Используя MMASA, исследователи установили, что глотание было нарушено у 47% пациентов. В последующем применение этого теста позволило сократить частоту пневмонии во Фрэнчайском госпитале на 75%.

«До внедрения скринингового теста MMASA частота пневмонии в нашей клинике составляла 12%, что сравнимо со средним показателем по Великобритании — 16%, — отметил доктор Н. Болдвин. — С помощью рутинного применения данного теста мы смогли снизить частоту пневмонии до 3% и таким образом улучшить качество медицинской помощи, сократить длительность госпитализации и повысить выживаемость пациентов».

По разным данным, трудности с глотанием наблюдаются у 40-65% пациентов с инсультом. Дисфагия увеличивает летальность, длительность госпитализации, вероятность развития аспирационной пневмонии, стоимость лечения.

Одночасовой тест MASA осуществляется, как правило, в день госпитализации с целью определения степени нарушения глотания и планирования реабилитации, однако его можно отсрочить до 2 дней в зависимости от наличия необходимого персонала. В то же время британское национальное руководство рекомендует проводить скрининг на дисфагию не позднее чем через 4 ч после поступления пациента в больницу.

Профессор Н. Болдвин и его коллеги начали разрабатывать тест MMASA в 2008 г. и внедрили его в своей клинике в 2010 г. Чтобы упростить проведение теста, ученые оставили в нем домены, имеющие наибольшее значение для глотательной функции. В настоящее время тест MMASA входит в стандартное неврологическое обследование всех пациентов с инсультом, причем в отличие от MASA его может использовать прошедший специальную подготовку средний медицинский персонал.

Официальный сайт конференции:
http://www.eurostroke.eu/lis_esc_2012.html

Подготовил Алексей Терещенко