

Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: перспективы раз

Организация наиболее оптимальных условий и создание новых возможностей для проведения тромболитической терапии обсуждались ведущими учеными и представителями инсультных центров нашей страны на отдельном заседании «Клуб специалистов тромболитической терапии», которое традиционно состоялось в рамках Научно-образовательного форума «Академия инсульта» (1-2 ноября, г. Киев).

Исполнительный директор Всеукраинской общественной организации «Украинская ассоциация по борьбе с инсультом» (ВОО УАБИ) Марина Витальевна Гуляева подчеркнула важность рациональной стандартизации оказания помощи при остром инсульте и представила основные разделы Унифицированного клинического протокола «Системный тромболитический при ишемическом инсульте».



— Создание этого протокола было связано с необходимостью стандартизации процедуры тромболитической терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом и регламента действий медицинского персонала лечебных учреждений, в которых проводится тромболитическая терапия по данному показанию. Протокол разработан для проведения системной тромболитической терапии (сТЛТ) путем внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рТАП) (альтеплазе) в промежутке «окна терапевтических возможностей» — не более 4,5 ч от начала первых симптомов ишемического инсульта. Протокол не предназначен для других способов применения тромболитической (например, внутриартериальной).

Данный протокол был утвержден Приказом Министерства здравоохранения Украины № 602 от 03.08.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». Методическое руководство и координация деятельности мультидисциплинарной рабочей группы, которая составляла протокол, осуществлялись советником министра здравоохранения, доктором медицинских наук, профессором А.В. Степаненко. Рецензентами были заведующий кафедрой неотложных медицинских состояний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, профессор И.С. Зозуля и заведующий кафедрой нервных болезней с курсом нейрохирургии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, профессор С.П. Московко.

Основными частями протокола являются паспортная часть, описание догоспитального и госпитального этапов оказания помощи кандидатам на сТЛТ, ресурсного обеспечения исполнения протокола, а также библиография и 11 приложений.

Догоспитальный этап включает три раздела:

- 1) организация экстренной медицинской помощи службой СМП (скорой медицинской помощи);
- 2) диагностика в условиях бригады СМП;
- 3) предоставление экстренной медицинской помощи.

В свою очередь, третий раздел имеет такие составные:

- немедикаментозные методы вмешательства;
- медикаментозная терапия;
- госпитализация в лечебные учреждения.

Главные задачи бригады СМП на догоспитальном этапе согласно протоколу — это определение времени возникновения симптомов острого нарушения мозгового

кровотока (ОНМК) и немедленная транспортировка такого пациента в специализированное отделение, которое имеет соответствующие условия для проведения сТЛТ. Предварительно нужно сообщить медицинскому учреждению о транспортировке пациента, который может быть потенциальным кандидатом на проведение сТЛТ.

Протокол ориентирует на максимальную экономию времени «окна терапевтических возможностей», которое для сТЛТ составляет не более 4,5 ч. Для быстрой оценки неврологического статуса на догоспитальном этапе рекомендовано использовать шкалу FAST (речь-лицо-рука), согласно которой можно выделить три основных симптома ОНМК: парез мимической мускулатуры, нарушения речи и слабость в руке. Важно помнить о том, что СМП транспортирует пациента только с диагнозом «подозрение на инсульт», который окончательно подтверждается в стационаре после проведения компьютерной томографии (КТ).

Госпитальный этап представлен в девяти разделах протокола:

- 1) организация медицинской помощи и госпитализация пациентов, которые являются кандидатами на проведение сТЛТ;
- 2) диагностика;
- 3) проведение процедуры сТЛТ с использованием рТАП (альтеплазе);
- 4) осложнения сТЛТ;
- 5) базисная терапия;
- 6) профилактика;
- 7) реабилитация;
- 8) выписка из стационара и рекомендации;
- 9) этапы диагностики и лечения.

Приложение № 4 представляет собой поминутно рассчитанный алгоритм от двери до введения болюса альтеплазе. Акцентируется внимание на том, что введение болюса тромболитика необходимо провести менее чем за 60 мин от момента поступления пациента с ОНМК в стационар. Подробно представлены критерии отбора пациентов для проведения сТЛТ, показания и противопоказания. Подчеркивается необходимость получения от больного или его представителей информированного согласия на применение системного тромболитика. Форма информированного согласия также входит в приложения к протоколу.

Большое внимание уделено профилактике, выявлению и лечению осложнений сТЛТ. В приложении № 8 приведены четырехбалльная (Cucchiara et al. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2008) и пятибалльная (Lou et al. Neurology, 2008) шкалы оценки внутримозговых кровоизлияний при проведении тромболитической.

В разделе ресурсного обеспечения выполнения протокола изложены требования к лечебным учреждениям, которые оказывают экстренную помощь пациентам с острым инсультом, в том числе с применением сТЛТ.

Унифицированный клинический протокол «Системный тромболитический при ишемическом инсульте» является официальным документом МЗ Украины и должен послужить основой для оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с острым ишемическим инсультом, которые госпитализируются в пределах «окна терапевтических возможностей» и соответствуют критериям проведения тромболитической терапии.

Печатные экземпляры протокола ТЛТ с приложениями на электронном носителе получили все участники Клуба специалистов тромболитической терапии — представители клинических центров Украины, где уже проводится тромболитическая у пациентов с инсультом или планируется внедрение этого метода.

Руководитель инсультного центра Универсальной клиники «Оберіг», кандидат медицинских наук Юрий Владимирович Фломин рассказал о клиническом опыте и научном прогрессе в области исследования влияния системного тромболитика на течение острого инсульта и профилактики его негативных последствий.



— Как известно, в результате эволюции инфаркта мозга во времени за одну минуту погибает около 2 млн нервных клеток. Остановить этот процесс на сегодняшний день можно только с помощью тромболитика рТАП. Впервые этот метод был одобрен в 1996 году в США, а в ЕС — около 10 лет назад. Но и сегодня он применяется очень ограниченно. Например, в США только 2-3% пациентам проводится ТЛТ при ишемическом инсульте, в Канаде — 4-13%, а в Финляндии — 14%.

Небольшое количество положительных результатов при ТЛТ связано с наличием множества противопоказаний и ограничений для данной манипуляции. В первую очередь, это возраст 80 лет и больше, очень легкие инсульты или NIHSS >25 баллов, а также инсульт и СД в анамнезе.

В этом году стали известны результаты крупного исследования по применению тромболитика, которые изменили подходы к лечению ишемического инсульта. Международное исследование IST-3 (The third International Stroke Trial), посвященное ТЛТ при инсульте, проводилось более чем в 150 центрах 12 стран мира (Великобритания, Польша, Италия, Швейцария, Норвегия, Австралия, Португалия, Бельгия, Австрия, Швеция, Канада, Мексика). Это многоцентровое рандомизированное открытое исследование рТАП по сравнению с плацебо при ишемическом инсульте. Рандомизация осуществлялась по телефону или посредством интернета; функциональный исход оценивался по шкале Oxford Handicap Scale (OHS), которая очень похожа на модифицированную шкалу Rankin. Особенностями данного исследования было то, что 95% пациентов не соответствовали критериям отбора для ТЛТ, утвержденным в ЕС, а также то, что период наблюдения за состоянием больных составлял 6 мес.

В исследовании IST-3 были включены 3035 пациентов (1515 — в группу рТАП, 1520 — в контрольную группу). Нужно отметить, что 1617 (53%) из них — это люди старше 80 лет, а 1305 (43%) человек были с тяжелыми инфарктами в каротидном бассейне.

В мае 2012 года на Европейской инсультной конференции в Лиссабоне профессор Питер Сандерк доложил результаты IST-3. Через 6 мес после ТЛТ 554 (37%) пациента в группе рТАП и 534 (35%) в контрольной группе были живы и независимы в быту от посторонней помощи (OHS 0-2 балла). В первые 7 дней частота



симптомного внутримозгового кровоизлияния (ВМК) составляла 7% в опытной группе и 1% — в контрольной, а смертность соответственно — 11 и 7%. Однако в период с 8 по 180-й день показатели смертности изменились, а именно: 16% — в опытной группе и 20% — в контрольной. А через 6 мес смертность была одинакова в обеих группах — по 27%.

Если перенести эти данные с клинического испытания на общую популяцию, то на 1000 пациентов, получавших лечение альтеплазой в первые 6 ч от начала заболевания, произойдет следующее:

- на 14 человек увеличится количество выживших и независимых в быту (NS — разница незначимая);
- на 29 увеличится количество благоприятных исходов (p<0,018);
- среди пациентов старше 80 лет на 38 человек увеличится количество выживших и независимых в быту;
- на 58 человек увеличатся случаи симптомных ВМК (p<0,0001);
- на 37 человек увеличится количество умерших (p=0,001).

В общем шанс выжить и быть независимым в быту от посторонней помощи возрастает до 27%.

Для клинической практики из результатов исследования IST-3 мы извлекли важные выводы, а именно:

- преимущества ТЛТ у пациентов старше 80 лет не меньше, чем у более молодых; поэтому возраст, по-видимому, не должен быть абсолютным противопоказанием для проведения тромболитической;
- вероятное увеличение пользы ТЛТ при тяжелых ишемических инсультах;
- получение еще одного подтверждения эффективности ТЛТ в период первых трех часов от начала инсульта;
- смертность через длительный период после применения альтеплазы не повышается.

Параллельно с этим был проведен новый Кокрановский метаанализ всех исследований, посвященных тромболитическому при ишемическом инсульте. Лидером этой группы исследователей является Jone Wardlaw (Шотландия). Данный метаанализ охватил 12 клинических испытаний рТАП, в которые включили 7012 пациентов.

Каковы же заключения нового Кокрановского метаанализа? Во-первых, во всех исследованиях, в том числе IST-3, в течение первых 7 дней может повышаться летальность у пациентов с ишемическим инсультом, однако позже она снижается. Во-вторых, долгосрочные исходы, которые регистрируются через 3-6 мес в группе ТЛТ, свидетельствуют о преимуществах этого лечения по сравнению с контролем. В-третьих, у пациентов старше 80 лет эффективность инфузий альтеплазы была не меньше, чем у пациентов моложе 80 лет, особенно если она проводилась в первые 3 ч от начала заболевания (<http://www.dcn.ed.ac.uk/ist3/>).

ПІВНИ

розвиття і применения в неврологічній практиці



Основна небезпека і ведуча причина смерті при тромболізисі в ранньому періоді – это ВМК. В той же час ТЛТ не підвищує загальну смертність при інсульті по результатам спостереження. Таким чином, в 2012 році були отримані нові доказателі ефективності ТЛТ при ішемічному інсульті, які були послідовно виявлені в усіх дослідженнях і метааналізах.

Доцент кафедри ультразвукової і лучової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук Анна Євгенівна Костюковська розглянула проблему вибору кандидатів на ТЛТ з точки зору радіолога.

– Сьогодні серед сучасних методів нейровізуалізації в світі актуальними залишаються КТ і магнітно-резонансна томографія (МРТ), але перевагу надають все-таки КТ, яка дозволяє найбільш оптимально вибрати пацієнтів для проведення тромболізу. Це забезпечується мінімальною тривалістю дослідження, доступністю, майже миттєвою ідентифікацією кровоизлияния, достовірною диференціацією ішемічного і геморагічного інсультів, можливістю ідентифікувати захворювання, імітують ішемічний інсульт (наприклад, опухлі, енцефаліти, артеріовенозні мальформації і т.д.).

К вибору пацієнтів на ТЛТ потрібно підходити колегіально. Для рентгенолога, для того щоб диференціювати інтракраніальне кровоизлияние від інших захворювань, дуже важливо знати клініку (основні симптоми, сторону ураження і його передбачувальну локалізацію), яку повинен описати невролог.

Сравнительно недавно були опубліковані аналітичні дані, що підтверджують раціональність використання КТ при діагностиці інсульту. С допомогою цього методу можуть бути виявлені ознаки церебральної ішемії в перші 6 ч в 56-92% випадків (Von Kummer et al., 1996). Чувствителісність і специфічність КТ в період терапевтичного вікна становить 66-87% (J.M. Wardlaw, O. Mielke, 2005). Чувствителісність ранніх КТ-ознак становить 31% в перші 3 ч, зростаючи до 82% к шестому годині після розвитку перших клінічних ознак інсульту (J.M. Wardlaw, O. Mielke, 2009).

К раннім КТ-ознакам інфаркту мозку відносять:

- втрата диференціювання між сірим і білим речовиною в зоні ішемії;
- втрата очертаній островка;
- розмитість меж і втрата нормальних очертаній лентіформного ядра (ізо-, гіподенсне лентіформне ядро);
- компресія (сглаживание) субарахноїдальних просторів в зоні інфаркту;
- симптом гіперденсної (синдром підвищеної щільності) артерії.

Всі симптоми, які ми визначаємо на КТ-томограмах – це результат цитотоксичного набуття в зоні ішемії.

Останній ознака інфаркту мозку вважається декількома спірними і закріплюється в підвищенні щільності, частіше за все (в 50% випадків) – в області середньої мозкової артерії (СМА). Це обумовлено замедленням кровотоку, а іноді – кальцифікованим атеросклерозом. Інфаркт, що охоплює більше 1/3 частини кровоснабження СМА, виключає проведення тромболізу.

С метою оцінки ранніх КТ-ознак ОНМК, визначення точної локалізації ураження кровоснабження і розвитку інфаркту головного мозку було проведено дослідження ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score). В цій програмі було запропоновано розділити територію СМА на десять областей інтереса, кожної з яких присвоюється 1 балл: 1) хвостатий ядро; 2) лентіформне ядро; 3) внутрішня капсула; 4) островковий долька; 5) фронтальна оперкулярна область; 6) передні відділи височної доли; 7) задні відділи височної доли; 8) передні відділи лобної доли; 9) латеральні відділи задньолобної доли; 10) теменная доля.

Інтактний мозок (без візуалізації ознак ішемії) оцінюється в 10 баллів. Хороший прогноз після проведення ТЛТ відзначається при оцінці 8-10 баллів по шкалі ASPECTS. Розвиток симптоматичних ВМК після тромболізу можливо при оцінці в 7 баллів і нижче.

КТ кандидата на ТЛТ повинна мати такі характеристики:

- відсутність ознак гострого кровоизлияния;
- відсутність або наявність ознак очагових ішемії, що відповідають 8-10 балам по даній шкалі ASPECTS;
- наявність ознак ішемії в менше ніж 1/3 частини кровоснабження СМА;
- відсутність ознак вираженої ступені лейкоареоза.

Нейровізуалізаційний контроль повинен проводитися через 24 години після введення рТАП.

Для прогнозування можливості геморагічних трансформацій очагових ішемії мозку після ТЛТ було проведено дослідження ECASS II (European Cooperative Acute Stroke Study), в якому виділили чотири групи геморагічних змін: геморагічний ін-

фаркт 1 і 2 типу і паренхиматозна гематома 1 і 2 типу.

Було встановлено, що нейровізуалізаційний предиктор розвитку симптоматичної паренхиматозної гематоми – інфаркт, що охоплює більше 1/3 частини кровоснабження СМА, і тільки паренхиматозна гематома 2 типу самостійно викликає погіршення клінічної картини після інфузії рТАП.

Відомо, що в 25% випадків інсульт розвивається в час сну. Такого пацієнта з невідомим початком симптомів практично не має шансів на проведення ТЛТ. В зв'язі з цим проводилося дослідження з використанням дифузіонно-взвешених і FLAIR-зображень, невідповідності між якими свідчували про наявність пацієнта в «вікні терапевтичних можливостей», що автоматично включає його в групу кандидатів на ТЛТ.

Таким чином, завдяки сучасним методам діагностики ОНМК, лікарі можуть правильно вибрати пацієнтів для ТЛТ, раціональність якої вважається запорукою успішного лікування.

Особливостями застосування ТЛТ в Вінницькій обласній психоневрологічній лікарні було присвячено доповідь керівницею інсультним відділенням, заслуженої лікарки України, докторки медичних наук Татяни Григорівни Высочанської.



– Перша тромболітична процедура у нас була проведена в 2007 році, а на сьогоднішній день їх кількість зросло до 56. За весь цей період зареєстровано шість летальних ісходів.

Ми розробили протокол маршруту пацієнта при проведенні ТЛТ, який регламентує дії лікарки швидкої допомоги і дежурного невролога в даній ситуації. Після отримання телефонограми з можливістю кандидата на тромболізис в нашому відділенні йде розподіл мультидисциплінарної бригади. ТЛТ виконують двоє лікарки і двоє медсестер. Одна медсестра відповідає за введення препарату, а друга моніторує стан пацієнта згідно протоколу.

У нас створені умови «зеленого коридору», тобто спіральна КТ (СКТ) виконується одразу після доставки пацієнта в стаціонар. В той же час в кабінет СКТ викликається лаборант для визначення рівня глікемії.

Дежурний лікар при першому огляді повинен оцінити пульс, АД, свідомість, ступінь неврологічного дефіциту за 5-6 хвилин.

Рішення про проведення процедури тромболізу приймається як мінімум з участю двох лікарки. Паралельно обов'язково підписується інформоване згоду родичами пацієнта в присутності двох свідків.

В цьому році ми проаналізували 40 історій хвороби пацієнтів з ішемічним інсульту, у яких застосовувалася ТЛТ, і прийшли до висновку, що з моменту поступлення пацієнта в стаціонар до введення першої інфузії альтеплази в середньому проходить 40-60 хвилин. Значительну частину цього часу лікарі витрачають на детальне інформовування по приводу тромболізу родичів пацієнта.

Ще важливо те, що за анамнезом із 18 пацієнтів, у яких була проведена ТЛТ в цьому році, 15 осіб через 3 місяці не потребували сторонньої допомоги. Це ще раз свідчить про те, що тромболізис зменшує ризик небажаних ісходів в разі інсульту.

КЛУБ ФАХІВЦІВ



Своїми результатами і спостереженнями поділилася також керівниця неврологічної клініки «Інгосана» (г. Одеса) Татяна Євгенівна Калужная.



– Ми маємо 23 бригади швидкої допомоги, підстанції якої розміщені в декількох регіонах нашого міста. Завдяки цьому транспортування пацієнтів в наш центр відбувається максимально швидко.

На першому поверсі нашої клініки зосереджені всі необхідні діагностичні процедури (КТ, МРТ, ехокардіографія, лабораторія і т.д.). Тому процес «від дверей до игли» займає 20-25 хвилин.

Вперше в місті Одесі в нашій клініці ТЛТ почала проводитися в 2010 році. За цей час ми отримали 18 успішних маніпуляцій з рТАП. І по катанезу всі пацієнти живі, з хорошим відновленням функцій, без інвалідизації.

Також один раз ми застосували ТЛТ при ствольному інсульті, ознаки якого були виявлені на МРТ тільки на третій день від початку захворювання в зв'язі з атипичною клінічною картиною (правосторонній геміпарез без мовних порушень). Але реабілітація пацієнта пройшла без ускладнень, і на сьогоднішній день він не потребує сторонньої допомоги.

Безсумнівно, наша клініка, як і всі спеціалізовані інсультні центри і відділення, керується загальноприйнятим протоколом по проведенню системного тромболізу. Цю процедуру у нас теж виконують двоє лікарки (невролог і реабілітолог) в палаті інтенсивної терапії після підписання інформованого згоду пацієнтом або його родичами. В складі мультидисциплінарної бригади входять невролог, двоє реабілітологів, ендокринолог і кардіолог. Всі ці лікарки куриють пацієнта з інсульту вже з моменту початку поступлення в стаціонар.

Хочу звернути вашу увагу на те, що у нас були два випадки, коли після проведення тромболізу, через 24 години на томограмі візуалізувався очаг ішемічного інсульту в три рази менший за об'єм, ніж ми очікували, аналізуючи клініку захворювання (вираженість геміплегії і мовних порушень). Через дві тижні у цих пацієнтів відзначалася позитивна динаміка клінічної картини, а через місяць вони могли повністю себе обслуговувати.

Таким чином, необхідно відзначити, що регрес неврологічного дефіциту у пацієнтів після тромболітичної терапії обов'язково буде відзначатися, якщо не одразу, то через деякий час. І прогноз для життя і трудоспособності таких пацієнтів значно краще, ніж у тих, хто перебуває на стандартній терапії.

Підготувала Людмила Онищук

3