

Е.В. Праздничкова¹, А.М. Алашеев¹, О.А. Шалагина², Л.И. Волкова³

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, ²ГБУЗ СО «Демидовская больница г. Нижний Тагил», ³ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург

Анализ факторов, влияющих на раннюю эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте

В статье указано на актуальность повышения эффективности системной тромболитической терапии (ТЛТ).

Цель исследования — изучить влияние возраста, пола, курения, наличия фибрилляции предсердий, уровня глюкозы при поступлении и времени начала ТЛТ после развития ишемического инсульта на ее раннюю эффективность.

Пациенты и методы. Проанализирована эффективность ТЛТ у 44 пациентов с ишемическим инсультом.

Средний возраст пациентов — 59,5 (53,0–70,0) года, 43,2% больных — курильщики, у 27% — постоянная, у 7% — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Время от начала заболевания до проведения тромболитической терапии составило в среднем 187,5 (152,5–217,5) мин. Критерием ранней эффективности ТЛТ служило уменьшение тяжести неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) на ≥ 4 балла на 7-е сутки. Средний балл по NIHSS на момент поступления — 11,5 (9–16,5). Неврологический дефицит при поступлении был выше у пациентов с кардиоэмболическим инсультом — 14,0 (12,0–18,0) баллов.

Результаты исследования. Улучшение на 7-е сутки наблюдалось у 66% пациентов. Средний балл по NIHSS на 7-е сутки — 6,0 (4–12). Выявлена достоверная корреляция между высокой ранней эффективностью ТЛТ, временем до начала тромболитической терапии и исходным уровнем глюкозы в крови. Влияние других факторов требует дальнейшего исследования на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия.

Контакты: Елена Васильевна Праздничкова prazdnichkova@yandex.ru

Для ссылки: Праздничкова ЕВ, Алашеев АМ, Шалагина ОА, Волкова ЛИ. Анализ факторов, влияющих на раннюю эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):32–5.

Analysis of factors influencing the early efficiency of systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke

E.V. Prazdnichkova¹, A.M. Alasheev¹, O.A. Shalagina², L.I. Volkova³

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg; ²Demidov Hospital, Nizhny Tagil; ³Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

The paper shows the urgency of enhancing the efficiency of systemic thrombolytic therapy (TLT).

Objective: to study the impact of age, gender, smoking, atrial fibrillation, glucose levels at admission and the time of initiation of TLT after ischemic stroke onset on its early efficiency.

Patients and methods. The efficiency of TLT was analyzed in 44 patients with ischemic stroke. Their mean age was 59.5 (range 53.0–70.0) years; 43.2% were smokers; persistent and paroxysmal atrial fibrillation was seen in 27 and 7% of the patients, respectively. The interval between the onset of the disease onset and thrombolysis averaged 187.5 (range 152.5–217.5) min. The criterion for the early efficiency of TLT was a ≥ 4 score reduction in the severity of neurological deficit according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) on day 7. The mean NIHSS score at admission was 11.5 (range 9–16.5%). Neurological deficit at hospital admission was higher in patients with cardioembolic stroke — 14.0 (range 12.0–18.0) scores.

Results. Improvement was observed in 66% of the patients on day 7. The mean NIHSS score on day 7 was 6.0 (range 4–12). There was a significant correlation between the high early efficiency of TLT, time to start thrombolysis, and baseline blood glucose level. The influence of other factors calls for further investigations in a larger patient sample.

Key words: ischemic stroke, thrombolytic therapy.

Contact: Elena Vladimirovna Prazdnichkova prazdnichkova@yandex.ru

For reference: [Prazdnichkova EV, Alasheev AM, Shalagina OA, Volkova LI. Analysis of factors influencing the early efficiency of systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(3):32–5.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2337>

В Российской Федерации церебральный инсульт занимает 2-е место после инфаркта миокарда в структуре смертности от болезней системы кровообращения. Ежегод-

ная смертность от инсульта в России составляет 175 на 100 тыс. населения. Инсульт является ведущей причиной инвалидизации пациентов среднего и пожилого возраста. 31% паци-

ентов, перенесших инсульт, нуждаются в постороннем уходе, 20% не могут самостоятельно передвигаться и лишь 8% возвращаются к прежней работе [1]. В связи с этим в России начата реализация мероприятий, направленных на совершенствование помощи больным с сосудистыми заболеваниями. Приказом Минздрава России от 15.11.12 № 928н утвержден порядок оказания помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения. В рамках этой программы введен алгоритм проведения системной тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте [1]. По данным исследования Национального института неврологических заболеваний и инсульта США, при ТЛТ по сравнению с применением плацебо происходит повышение на 13% частоты благоприятных исходов заболевания (0 или 1 балл по шкале Рэнкина через 3 мес), несмотря на рост частоты кровоизлияний у этих пациентов. Большой интерес представляет прогнозирование исхода ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом, т. е. выявление факторов, ассоциированных с благоприятным эффектом терапии. Описана взаимосвязь курения, уровня глюкозы, возраста, наличия фибрилляции предсердий, времени до начала ТЛТ и благоприятного исхода [2–5].

Курение является фактором риска развития раннего атеросклероза, инфаркта миокарда и ишемического инсульта [5]. Однако в некоторых исследованиях было показано, что ТЛТ у курильщиков с инфарктом миокарда сопровождается более низкой смертностью, чем у некурящих пациентов [6–9]. Улучшение тканевой реперфузии на фоне курения можно объяснить некоторыми особенностями свертывающей системы крови. Курение нарушает синтез и высвобождение эндогенного тканевого активатора плазминогена, что приводит к повышению уровня фибрина, циркулирующего в крови [10]. Образующиеся тромбы содержат большое количество фибрина и становятся более чувствительными к воздействию тканевого активатора плазминогена, что увеличивает вероятность благоприятного исхода тромболитической терапии и «уравновешивает» неблагоприятные эффекты курения. Изучение влияния курения на частоту реканализации и исход тромболитической терапии при ишемическом инсульте [2] показало, что для курящих пациентов был характерен лучший функциональный исход через 3 мес после инсульта. Это, по-видимому, связано с более молодым возрастом развития инсульта и меньшей исходной тяжестью заболевания [2]. Кроме того, в этом исследовании установлено, что у курящих по сравнению с некурящими пациентами чаще отмечается реканализация. Этот же феномен описан в нескольких ангиографических исследованиях у пациентов с инфарктом миокарда.

У 60% больных острым ишемическим инсультом регистрируется гипергликемия. Постинсультное повышение уровня глюкозы ассоциировано с ухудшением клинического исхода инсульта и смертью. Метаанализ данных 55 исследований, опубликованных в 1996–2012 гг., в которых изучалось влияние уровня глюкозы при госпитализации и наличия сахарного диабета в анамнезе на исход ТЛТ при ишемическом инсульте, показал, что уровень глюкозы в крови при поступлении и наличие сахарного диабета в анамнезе ассоциированы с уменьшением частоты благоприятных исходов лечения (0–2 балла по шкале Рэнкина через 90 дней) и увеличением частоты клинически явных внутричерепных кровоизлияний. Некоторые авторы [11, 12] обнаружили снижение частоты реканализации после внутривенного тромболитического

лечения, что можно объяснить уменьшением фибринолитической активности крови в условиях гипергликемии. Имеются данные о том, что в условиях острой и хронической гипергликемии повышается активность свертывающей системы крови, тогда как гиперинсулинемия снижает фибринолитическую активность крови за счет стимуляции синтеза ингибитора активатора фибриногена [12–14]. Однако восстановление кровотока в зоне инфаркта на фоне гипергликемии и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера приводит к повышению вероятности внутричерепного кровоизлияния, что неблагоприятно влияет на исход лечения.

Результат тромболитической терапии при ишемическом инсульте можно прогнозировать с помощью данных нейровизуализации. Так, на возможную дальнейшую неэффективность ТЛТ может указывать наличие ранних признаков ишемии головного мозга на компьютерной томограмме, однако с учетом клинического опыта это не может служить противопоказанием для ТЛТ. Более точно оценить объем очага и выявить диффузионно-перфузионное несоответствие позволяет диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) или перфузионная компьютерная томография (КТ). Лучший результат ТЛТ отмечается в тех случаях, когда объем ишемического очага существенно превышает объем зоны необратимых изменений [15].

В соответствии с инструкцией к препарату Актилизе® у пациентов с ишемическим инсультом старше 80 лет ТЛТ следует проводить с осторожностью. Тем самым пожилые и относительно функционально сохранные пациенты могут получать эффективное лечение и имеют шанс на сохранение функциональной активности после инсульта. Поэтому представляет интерес изучение влияния возраста как независимого фактора на исход тромболитической терапии. J.E. Simon и соавт. оценивали безопасность ТЛТ при остром ишемическом инсульте у 62 пациентов старше 80 лет. Было показано, что: а) частота клинически явных внутричерепных кровоизлияний и фатальных внутричерепных кровоизлияний у пожилых пациентов при инсульте не отличалась от аналогичных показателей у более молодых пациентов; б) ТЛТ у более пожилых пациентов не сопровождалась увеличением смертности; в) у более пожилых пациентов предиктором неблагоприятного исхода в наибольшей степени являлась исходная тяжесть инсульта, а не возраст; г) в целом исход инсульта у пожилых пациентов чаще был неблагоприятным, что авторы объясняют выраженной тяжестью инсульта у этой категории больных: у 59,7% пациентов при госпитализации тяжесть инсульта по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) составляла 15 баллов.

Цель работы – изучить влияние пола, возраста, курения, времени после развития ишемического инсульта, наличия фибрилляции предсердий и уровня глюкозы при госпитализации на раннюю эффективность ТЛТ.

Пациенты и методы. Проведен анализ результатов ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом, в 2011 г. находившихся на лечении в первичном сосудистом отделении Демидовской больницы Нижнего Тагила и региональном сосудистом центре Свердловской областной клинической больницы №1. Тромболитическую терапию проводили с использованием препарата альтеплаза (rt-PA, Актилизе®) в дозе 0,9 мг/кг путем внутривенного болюсного введения 10% дозы с последующей внутривенной инфузией оставшейся части дозы в

течение 1 ч. У всех пациентов выраженность очаговой неврологической симптоматики при поступлении и на 7-е сутки госпитализации оценивали по NIHSS. Раннюю эффективность ТЛТ определяли на 7-е сутки как уменьшение неврологического дефицита по NIHSS на ≥ 4 балла.

Проанализирована эффективность ТЛТ у 44 пациентов с ишемическим инсультом: 36 (81,8%) мужчин и 8 (18,1%) женщин. Возраст пациентов – 22–81 год (в среднем – $60,4 \pm 12,3$ года).

Статистическую обработку данных проводили методом корреляционного анализа в программном пакете MedCalc 12.4.0.0.

Результаты исследования и их обсуждение. В среднем для женщин была характерна исходно меньшая тяжесть инсульта ($12,4 \pm 4,6$ балла по NIHSS), чем для мужчин ($12,9 \pm 4,6$ балла). Однако тяжесть неврологического дефицита по NIHSS на 7-е сутки у мужчин уменьшилась в среднем на $4,47 \pm 7,7$ балла, у женщин – лишь на $2,75 \pm 4,3$ балла ($p=0,5469$). Возможно, это связано с тем, что женщины в среднем поступали позже мужчин: среднее время от начала инсульта до начала тромболизиса у мужчин составило 190 ± 70 мин, у женщин – 276 ± 137 мин ($p=0,0131$).

При анализе эффективности системной ТЛТ в зависимости от возраста (табл. 1) обнаружено, что в возрастной группе 71–81 год наблюдалось менее выраженное улучшение показателя NIHSS на 7-е сутки, чем у более молодых пациентов ($p=0,4391$). Отмечена тенденция к увеличению времени до начала тромболизиса в более старших возрастных группах: у пациентов старше 70 лет – 230 ± 112 мин.

19 (43,2%) из 44 пациентов на момент развития ишемического инсульта курили, среди куривших была лишь 1 женщина. Возраст некурящих пациентов в среднем составил $65 \pm 9,5$ года, курящих – 53 ± 12 лет ($p=0,0006$). У куриль-

щиков тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении составила $12,3 \pm 4,8$ балла, тогда как у некурящих пациентов – $13,1 \pm 4,4$ балла ($p=0,5687$). Степень тяжести инсульта по NIHSS на 7-е сутки у курящих пациентов снизилась на $6,3 \pm 3,9$ балла, у некурящих – на $2,4 \pm 8,7$ балла ($p=0,0765$).

Изучение зависимости динамики состояния пациентов по NIHSS на 7-е сутки после ТЛТ от исходного уровня неврологического дефицита, показало, что даже при исходно очень тяжелом инсульте (19–23 балла по NIHSS) ТЛТ в некоторых случаях позволяет достичь выраженного неврологического улучшения, которое у некоторых пациентов достигало 15 баллов (табл. 2).

У 12 (27%) пациентов наблюдалась постоянная форма фибрилляции предсердий, у 3 (7%) – пароксизмальная. В этой группе у 15 пациентов с нарушением ритма сердца выраженность неврологической симптоматики на момент поступления достигала по NIHSS 14 (12; 18) баллов, что свидетельствовало о тяжести инсульта. На 7-е сутки тяжесть инсульта по NIHSS у пациентов с синусовым ритмом снизилась на $4,48 \pm 1,22$ балла, у пациентов с фибрилляцией предсердий – на $3,5 \pm 2,19$ балла ($p=0,0624$).

Уровень глюкозы в крови при госпитализации колебался от 3,3 до 14 ммоль/л, составив в среднем $5,7$ ($4,8$; $3,5$) ммоль/л. Пациенты с более высоким уровнем глюкозы ($\geq 5,5$ ммоль/л) при поступлении имели в среднем такой же показатель по NIHSS – 11,5 (9; 18) балла, что и пациенты с исходно нормальным уровнем глюкозы – 11,5 (9; 14) балла. Однако на 7-е сутки показатель по NIHSS у пациентов с исходно нормальным уровнем глюкозы составил 5 (2; 11) баллов, с высоким уровнем глюкозы – 7 (4; 12) баллов ($p=0,0001$).

Неврологическое улучшение на 7-е сутки госпитализации было достигнуто в целом у 29 (66%) пациентов.

Таблица 1. Динамика тяжести инсульта по NIHSS в разных возрастных группах в зависимости от исходного состояния и времени после начала заболевания

Возраст, годы	Число пациентов	Время после начала заболевания (M \pm SD), мин	Исходная тяжесть инсульта по NIHSS (M \pm SD), баллы	Динамика тяжести инсульта на 7-е сутки по NIHSS (M \pm SD), баллы
22–50	7	197 \pm 48	9,4 \pm 1,6	6,0 \pm 3,2
51–60	16	180 \pm 95	13,4 \pm 5,0	4,6 \pm 6,3
61–70	11	221 \pm 86	13,6 \pm 4,8	3,8 \pm 7,5
71–81	10	230 \pm 112	13,2 \pm 4,2	2,5 \pm 10,0

Таблица 2. Динамика тяжести инсульта по NIHSS на 7-е сутки и число летальных исходов в зависимости от исходной тяжести инсульта

Исходная тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	Число пациентов	Динамика тяжести инсульта по NIHSS на 7-е сутки (M \pm SD), баллы	Число летальных исходов
7–9	12	5 \pm 2,2	0
10–11	10	1,7 \pm 8,3	1
12–13	12	6,7 \pm 5,5	0
14–18	4	0,8 \pm 8,6	2
19–23	6	8,0 \pm 9,8	1

Выявлена статистически достоверная обратная корреляция изменения показателя NIHSS к 7-м суткам со временем с момента развития инсульта до начала тромболизиса (коэффициент корреляции Спирмена составил $-0,424$ – от $-0,640$ до $-0,145$; $p=0,0042$) и исходно нормальным уровнем глюкозы в крови ($p=0,0001$). При изучении других факторов (возраст, курение, наличие фибрилляции предсердий, уровень глюкозы на момент поступления) не обнаружено статистически значимой связи с изменением по NIHSS к 7-м суткам госпитализации.

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что неврологическое улучшение на 7-е сутки после тромболизиса определяется сочетанным влиянием многих

факторов. При этом статистически значимая зависимость неврологического улучшения получена только по таким параметрам, как уменьшение времени от момента развития инсульта до проведения ТЛТ и исходно нормальный уровень глюкозы в крови. Влияние других факторов требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов. Важно отметить, что относительно сохранным пациентам старше 80 лет при отсутствии противопоказаний также можно проводить ТЛТ, что дает им шанс на лучшее восстановление после инсульта. С учетом полученных данных представляет интерес создание шкалы, позволяющей при госпитализации прогнозировать результат ТЛТ у разных категорий пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Под ред. Скворцовой ВИ. Москва: Литерра; 2007. 192 с.
2. Kufner A, Nolte CH, Galinovic I et al. Smoking-Thrombolysis Paradox: Recanalization and Reperfusion Rates After Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Smokers With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):407–13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.662148. Epub 2013 Jan 3.
3. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976;2(6051):1525–36. DOI: 10.1136/bmj.2.6051.1525.
4. Klein IF, LavallOe C, Amarenco P. Outcomes of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy According to Gender: A Clinical Registry Study and Systematic Review. *Stroke*. 2009;40(6):2104–10. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.546325. Epub 2009 Apr 16.
5. Di Legge S, Saposnik G, Nilanont Y, Hachinski V. Neglecting the difference: does right or left matter in stroke outcome after thrombolysis? *Stroke*. 2006;37(8):2066–9. Epub 2006 Jun 22.
6. Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91(2):298–303. DOI: 10.1161%2F01.CIR.91.2.298.
7. Kirtane AJ, Martinezclark P, Rahman AM et al. Association of smoking with improved myocardial perfusion and the angiographic characterization of myocardial tissue perfusion after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):321–23. DOI: 10.1016%2Fj.jacc.2004.10.018.
8. Purcell IF, Newall N, Farrer M. Lower cardiac mortality in smokers following thrombolysis for acute myocardial infarction may be related to more effective fibrinolysis. *QJM*. 1999;92(6):327–33. DOI: 10.1093%2Fqjmed%2F92.6.327.
9. Barbash GI, White HD, Modan M et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation*. 1993;87(1):53–8. DOI: 10.1161%2F01.CIR.87.1.53.
10. Newby DE, McLeod AL, Uren NG et al. 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):1936–41. DOI: 10.1161%2F01.CIR.103.15.1936.
11. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology*. 2007;68(1):39–44. DOI: 10.1212%2F01.wnl.0000250341.38014.d2.
12. Vaidyula VR, Rao AK, Mozzoli M et al. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand. *Diabetes*. 2006;55(1):202–8. DOI: 10.2337%2Fdiabetes.55.01.06.db05–1026.
13. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J ThrombHaemost*. 2010;8(8):1663–9. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2010.03910.x. Epub 2010 May 12.
14. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol*. 2001;38(2):71–6. DOI: 10.1007%2Fs005920170016.
15. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskiy insul't*. Moskva: MIA; 2012. 288 p.]