

Т.В. Демин, М.В. Сайхунов, Д.Р. Хасанова

Казанский государственный медицинский университет

ГУ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань

Опыт применения внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте

EXPERIENCE IN USING INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ISCHEMIC STROKE

T.V. Demin, M.V. Saikhunov, D.R. Khasanova

Kazan State Medical University, Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

The authors' experience leads to the conclusion that intravenous thrombolytic therapy (TLT) is highly effective and should be introduced into the routine practical work of vascular departments. It is stressed that the success of this treatment for ischemic stroke in the therapeutic window period is associated with the adherence to the uniform patient selection criteria and management protocols after TLT; moreover, it is important to keep in mind the characteristics of each patient.

Key words: ischemic stroke, intravenous thrombolysis.

Dina Rustemovna Khasanova: dhasanova@mail.ru

Внедрение современных методов лечения острой ишемии головного мозга, в первую очередь тромболитической терапии (ТЛТ), является важнейшей задачей. Однако эффективность данных методов лечения зависит от оснащенности лечебного учреждения, от организации оказания помощи больным данной категории, а также от четкости применения современных технологий.

В 2006 г. было принято решение о внедрении ТЛТ в условиях неврологического отделения Межрегионального клинико-диагностического центра г. Казани. В результате совместной работы со службой Скорой медицинской помощи (СМП) был разработан алгоритм оказания помощи данной категории больных, а также разработаны и внедрены диагностические алгоритмы и формализованные формы, позволяющие оптимизировать работу с целью минимизации временных затрат при поступлении пациента в приемное отделение (рис. 1).

Материал и методы. У 75 пациентов (22 женщины и 53 мужчины, средний возраст 62 года) была проведена внутривенная ТЛТ. Среднее значение тяжести ишемического инсульта, оцениваемой по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health stroke scale — NIHSS), на момент поступления составило $13,1 \pm 5,1$ балла. Ишемический инсульт был расценен в 56 наблюдениях как атеротромботический, в 10 — как кардиоэмболический, в 3 — как лакунарный, в 6 — как инсульт неизвестной этиологии. В 10 случаях ишемический инсульт локализовался в вертебробазилярном бассейне, у 2 пациентов этой группы имела место окклюзия основной артерии. У 65 больных инсульт локализовался в каротидной системе, в 10 наблюдениях он был обусловлен острой окклюзией внутренней сонной артерии, в 33 наблюдениях — окклюзией средней мозговой артерии (из них у 20 пациентов была верифицирована окклюзия проксимальных сегментов средней мозговой артерии), в остальных 22 наблюдениях не было четкой верификации окклюзии церебральной артерии.

При поступлении всем пациентам проводили клинический осмотр, включавший оценку неврологического де-

фицита по шкале инсульта NIHSS, лабораторные исследования крови, нейровизуализационные исследования (рентгеновскую компьютерную томографию — КТ — и магнитно-резонансную томографию — МРТ — головного мозга) [1]. Патогенетический вариант ишемического инсульта определяли в соответствии с международными критериями (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment — TOAST) [2]. Отбор пациентов для внутривенной ТЛТ осуществляли на основании рекомендуемых экспертами критериев [3]. Показаниями для проведения тромболизиса являлись: клинический диагноз ишемического инсульта, возраст пациента от 18 до 80 лет, время от начала заболевания не более 3 ч. Критерии исключения (противопоказания к внутривенной ТЛТ) представлены в таблице.

В ряде наблюдений на исходе «терапевтического окна» применяли КТ-перфузию, что в сочетании с МРТ в диффузионно-взвешенном режиме (DWI) позволяло выявить перфузионно-диффузионное несоответствие (парадигма mismatch), указывающее на прогностическую перспективность ТЛТ [4] (рис. 2).

Тромболизис проводили препаратом тканевого активатора плазминогена (Актилизе, «Boehringer Ingelheim»). При тромболитической терапии доза препарата, оптимизированная на основе клинических исследований, составляла 0,9 мг/кг (10% дозы вводится внутривенно болюсно, оставшаяся часть — в течение часа в виде инфузии) [3]. Всем пациентам согласно Европейским рекомендациям проводилась базисная терапия [5]. Все пациенты в острейшем периоде инсульта получали нейропротективную терапию: 25% раствор магния сульфата внутривенно в суточной дозе 50 мл и церебролизин в суточной дозе 20 мл внутривенно (по данным ранее проведенного сравнительного анализа результатов ТЛТ с применением дореперфузионной нейропротекции и без нее определена лучшая динамика течения постреперфузионного периода в группе больных, получавших препарат с нейропротективным свойством [6]).

В соответствии с протоколом регистра тромболизиса (Safe Implementation of Treatment for Stroke) [7] состояние

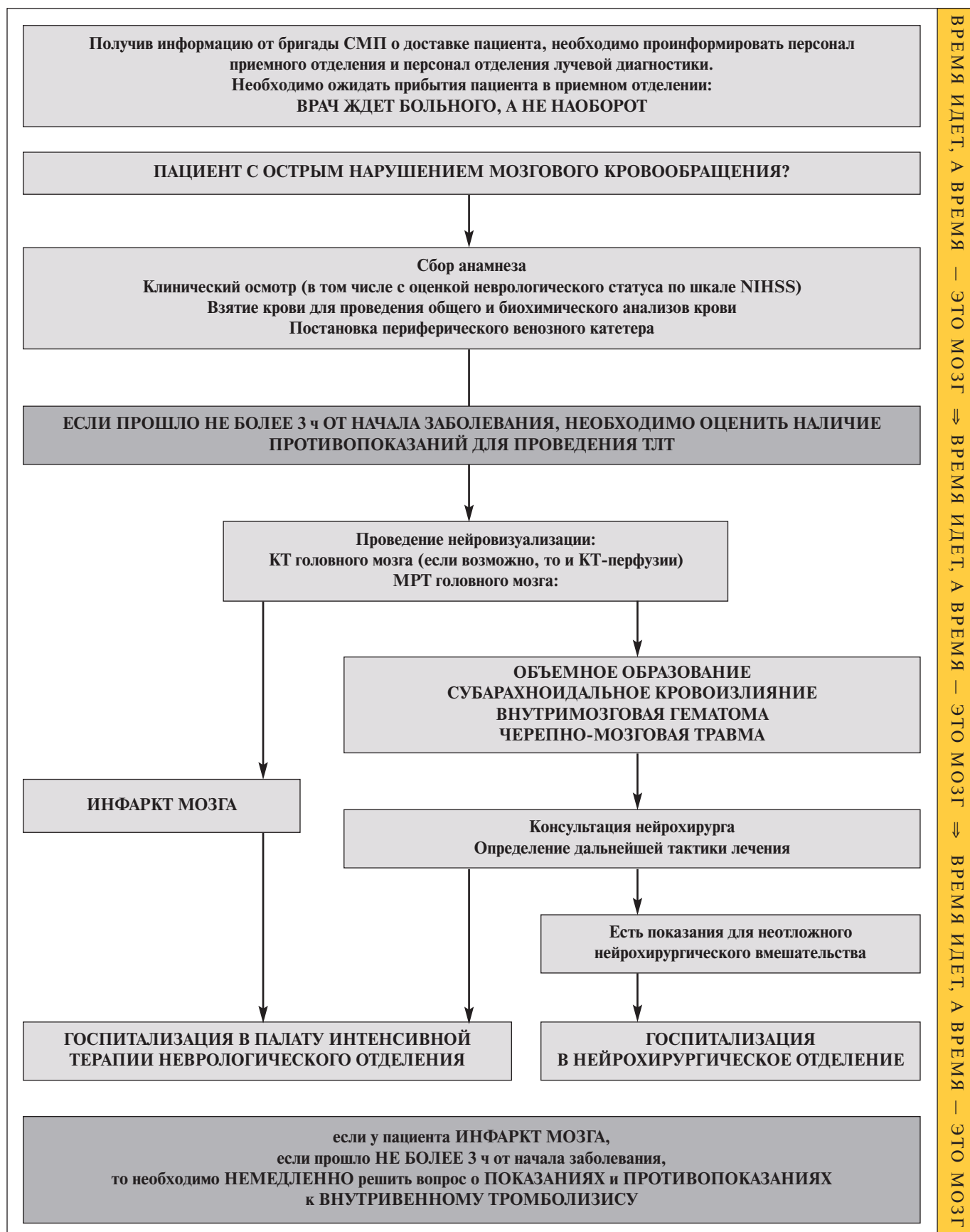


Рис. 1. Диагностический алгоритм

Противопоказания для ТЛТ

Лечение не может быть начато в течение 3 ч от начала заболевания
Время появления первых симптомов неизвестно
АД _{сис.} >185 мм рт. ст.; АД _{диаст.} >105 мм рт. ст.
Признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга, артериовенозной мальформации, абсцесса мозга, аневризмы церебральных сосудов по данным нейровизуализации
Признаки обширного инфаркта мозга по данным КТ очаг >1/3 бассейна СМА по данным МРТ DWI очаг >1/2 бассейна СМА
Бактериальный эндокардит Гипокоагуляция прием непрямых антикоагулянтов и МНО ≥1,5 в предшествующие 48 ч вводился гепарин и АЧТВ выше нормы
Предшествующие инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в течение 3 мес
Неврологические симптомы за время наблюдения существенно регрессировали (NIHSS <4 баллов)
Тяжелый инсульт (NIHSS ≥24 баллов)
Легкие и изолированные неврологические симптомы (дизартрия, атаксия)
Проводится дифференциальная диагностика с субарахноидальным кровоизлиянием
Геморрагические инсульты в анамнезе
Инсульты любого генеза в анамнезе у больного сахарным диабетом
Инфаркт миокарда в течение 3 последних месяцев
Кровотечения из желудка или мочеполовой системы за последние 3 нед
Большие операции или тяжелые травмы за последние 14 сут, малые операции или инвазивные манипуляции в последние 10 дней
Пункции трудноприжимаемых артерий за последние 7 сут
Беременность (а также 10 дней после родов)
Количество тромбоцитов менее 100·10 ⁹ /л
Уровень глюкозы крови <2,7 или >22,0 ммоль/л
Геморрагические диатезы, включая почечную и печеночную недостаточность
Данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра
Низкая степень самообслуживания до инсульта (по модифицированной шкале Рэнкина >4)
Судорожные приступы с постиктальным резидуальным дефицитом в анамнезе
Судорожные приступы в дебюте заболевания (относительное)

Примечание. СМА — средняя мозговая артерия; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

пациентов (по шкале инсульта), данные МРТ и рентгеновской КТ головного мозга оценивали до проведения тромболизиса, через 24 ч, на 7-е сутки, а также на 21-й день после развития инсульта. Случаи значительного улучшения (уменьшение тяжести инсульта на 3 пункта и более по шкале инсульта NIHSS) через сутки после начала заболевания расценивались как «драматическое улучшение» [8]. Реканализацию после проведения тромболизиса оценивали на основании данных транскраниальной доплерографии и данных магнитно-резонансной ангиографии.

Верификацию геморрагической трансформации после ТЛТ осуществляли по данным рентгеновской КТ. В соответствии с имеющимися критериями (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study — ECASS) геморрагические трансформации подразделяли на геморрагические инфаркты (геморрагические инфаркты 1-го типа — небольшие пе-

техимальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии, геморрагические инфаркты 2-го типа — сливные петехиальные кровоизлияния внутри зоны ишемии) и паренхиматозные гематомы (паренхиматозные гематомы 1-го типа — гематомы с небольшим масс-эффектом, занимающие не более 30% объема очага ишемии; паренхиматозные гематомы 2-го типа — гематомы, занимающие более 30% объема ишемического очага со значительным масс-эффектом) [9]. Геморрагические трансформации определялись как симптомные, если развитие трансформации приводило к усугублению неврологической симптоматики на 4 балла и более по шкале инсульта [10].

Результаты исследования и их обсуждение. После ТЛТ у 48 (64,0%) пациентов было зафиксировано «драматическое улучшение» (рис. 2). Из 75 пролеченных пациентов умерли 4, летальность составила всего 5,3%.

У 14 пациентов после тромболитического трансформации очага ишемии, которая у 3 (4%) из них была симптомной. Геморрагический инфаркт 1-го типа был выявлен у 3 пациентов, геморрагический инфаркт 2-го типа — у 4. Паренхиматозная гематома 1-го типа определена у 2 пациентов, 2-го типа — у 5. Именно развитие паренхиматозной гематомы 2-го типа обуславливало симптомность геморрагической трансформации у 3 пациентов. У 6 (8,0%) пациентов после проведения тромболитического трансформации наблюдалось прогрессирование инсульта с усугублением неврологической симптоматики без развития геморрагической трансформации. У этих больных ишемический инсульт был обусловлен окклюзией крупного сосуда (окклюзия внутренней сонной артерии или окклюзия сегмента М1 средней мозговой артерии), во всех этих наблюдениях не произошло реканализации сосудов после ТЛТ. Это отражает меньшую эффективность внутривенного тромболитического трансформации при окклюзии крупной сосудистой ветви.

Анализ случаев верификации восстановления кровотока в окклюзированной артерии показал, что при острой окклюзии внутренней сонной артерии реканализация после тромболитического трансформации была достигнута только у 2 (20%) из 10 пациентов, а при окклюзии проксимальных сегментов средней мозговой артерии — в 9 (45,0%) случаях из 20. У 10 (13,3%) пациентов после успешной ТЛТ была зафиксирована реокклюзия пораженного сосуда, которая привела к повторному развитию неврологического дефицита. У 1 пациента, несмотря на реканализацию внутренней сонной артерии, регресса неврологического дефицита не произошло. ТЛТ в данном наблюдении проводилась на исходе допустимого «терапевтического окна», соответственно результат отражал общеизвестный факт жесткой зависимости успешности тромболитического трансформации от времени с момента развития инсульта.

У 8 (10,7%) пациентов в раннем постреперфузионном периоде (через 60—120 мин после завершения введения тканевого активатора плазминогена) наблюдалось развитие психомоторного возбуждения. Учитывая, что период полувыведения тканевого активатора плазминогена составляет 5 мин, а также то, что во всех подобных случаях отмечался регресс очагового неврологического дефицита, данное осложнение ТЛТ наиболее вероятно выступает проявлением реперфузионного повреждения при успешной реканализации. У 3 (4,0%) пациентов на фоне введения тромболитика и, что важно, одновременного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента развивался ангионевротический отек, в одном из этих случаев имело место развитие анафилактического шока.

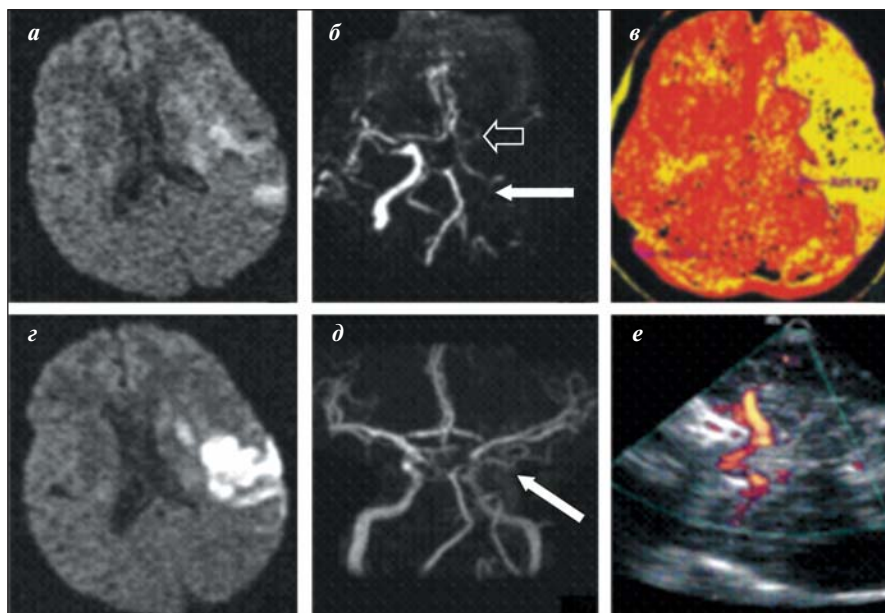


Рис. 2. Реканализация М1-сегмента левой СМА после внутривенного тромболитического трансформации тканевым активатором плазминогена.

Больной К., 53 лет, доставлен в стационар через 80 мин после появления первых признаков инсульта (NIHSS 22 балла). По данным МРТ в режиме DWI (а) выявляется очаг ишемии в левой гемисфере, по данным МР-ангиографии (б) — грубый стеноз левой внутренней сонной артерии, окклюзия М1-сегмента левой СМА, по данным КТ-перфузии — зона перфузионного дефицита, распространяющаяся на всю территорию бассейна СМА (в). Через 120 мин от начала заболевания начат внутривенный тромболитический трансформации, на фоне которого отмечался значительный регресс симптоматики (NIHSS 9 баллов через 24 ч); по данным МРТ в режиме DWI через 24 ч сохраняется очаг ишемии (г), по данным МР-ангиографии (д) и дуплексного сканирования (е) верифицирована реканализация левой внутренней сонной артерии и СМА

Важным моментом для конечной успешности ТЛТ и предотвращения осложнений представляется наряду с соблюдением критериев точное следование протоколам ведения пациентов после тромболитического трансформации. Необходимо оценивать витальные функции и неврологический статус по шкале инсульта NIHSS каждые 15 мин в процессе введения альтеплазы, каждые 30 мин в последующие 6 ч и каждый час до истечения 24 ч после введения. Обязательно следует контролировать АД каждые 15 мин в первые 2 ч, каждые 30 мин в последующие 6 ч и каждый час до истечения 24 ч после введения, измерять АД каждые 3—5 мин при систолическом АД >180 мм рт. ст. или диастолическом >105 мм рт. ст. и назначать антигипертензивные препараты для поддержания его ниже этих пределов. Контролировать и корректировать уровень глюкозы, воздержаться от использования назогастральных зондов, мочевых и внутрисосудистых катетеров в первые сутки после тромболитического трансформации, при наружных кровотечениях применять давящие повязки, следить за признаками появления крови в моче, кале, рвотных массах, соблюдать постельный режим и воздерживаться от еды в течение 24 ч. Из-за высокого риска геморрагических осложнений следует избегать назначения антиагрегантов и прямых антикоагулянтов в первые 24 ч после проведения тромболитического трансформации и при повышении АД, появлении сильной головной боли, тошноты или рвоты прекратить введение альтеплазы и срочно провести повторную рентгеновскую КТ головного мозга.

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет с полной уверенностью говорить об эффективности внутривенной ТЛТ и необходимости ее внедрения в рутинную практику работы сосудистых отделений. При этом успешность дан-

ного метода лечения больных с ишемическим инсультом в период «терапевтического окна» связана с соблюдением единых критериев отбора пациентов и протоколов их ведения после тромболиза, но с учетом особенностей каждого наблюдения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Хасанова Д.Р., Сайхунов М.В., Демин Т.В. и др. Опыт реканализационной терапии у больных с ишемическим инсультом в условиях Межрегионального клинко-диагностического центра, г. Казань. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова (приложение Инсульт) 2008;22:22—9.
2. Adams H., Bendixen B., Kappelle J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:1:35—40.
3. 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—7.
4. Wintermark M., Reichhart M., Thiran J. et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. Ann Neurol 2002;51:417—32.
5. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008;25:457—507.
6. Хасанова Д.Р., Сайхунов М.В., Демин Т.В. Факторы, влияющие на постреканализационный период при тромболитической терапии ишемического инсульта. Некоторые аспекты нейропротекции при тромболизе. Сб. материалов I Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2008;122—4.
7. The International Stroke Thrombolysis Register for Safe Implementation of thrombolysis in Stroke (SITS). 2001 European Stroke Conference.
8. Alexandrov A.V., Demchuk A.M., Burgin W.S. et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST Trial. J Neuroimaging 2004;14:113—7.
9. 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). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352:1245—51.
10. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008;359:1317—29.

Ю.В. Микадзе, Т.Ю. Гогберашвили

МГУ им. М.В. Ломоносова, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Нейропсихологические синдромы нарушения высших психических функций у детей и подростков с парциальными (фокальными) формами эпилепсии

NEUROPSYCHOLOGICAL SYNDROMES OF HIGHER PSYCHIC FUNCTIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH FOCAL FORMS OF EPILEPSY

Yu. V. Mikadze, T. Yu. Gogberashvili

M.V. Lomonosov Moscow State University, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care

The paper deals with a study of the concomitance of neuropsychological syndromes characterized by impaired higher psychic functions (HPF) in focal epilepsy forms differing in the site of an epileptic focus in childhood and adolescence. The applied systems approach to analyzing HPF is important in predicting the mental development of children and in developing the adequate methods for psychological correction. The aim of the study was to identify complexes of neuropsychological syndromes characterizing the mental functions in focal epilepsy forms differing in sites. The concept metasyndrome is used to describe the types of concomitances of syndromes that manifest continually in each form of focal epilepsy. The general neuropsychological examination of HPF developed by A.R. Luria and his followers was performed in children and adolescents with focal epilepsy forms: frontal, temporal, occipital, and temporal-occipital. The examination of 82 children and adolescents aged 6—16 years involved an interview, studies of motor functions, gnosis, speech functions, memory, and intellect. The authors describe two major types of the metasyndrome as a regular concomitance of neuropsychological syndromes that occur irrespective of the form and site of focal epilepsies: specific and nonspecific metasyndromes. They single out the concrete types of specific and nonspecific metasyndromes differing in pattern (the composition of its included syndromes). Basic conditions affecting the pattern of the metasyndrome are considered.

Key words: focal epilepsy, neuropsychological examination, complex of neuropsychological syndromes (metasyndrome), childhood.

Yuri Vladimirovich Mikadze: ymikadze@yandex.ru

Эпилепсия, в подавляющем большинстве случаев возникающая в детском возрасте, является одним из наиболее распространенных нервно-психических заболеваний. Важность клинко-психологических исследований в этой области отмечается рядом авторов, подчеркивающих, что раз-

личные проблемы, связанные с эпилепсией, являются не только медицинскими, но и социальными [1—6].

При эпилепсии возникает широкий спектр нарушений высших психических функций (ВПФ), эмоционально-личностной сферы. Как следствие, у детей наблюдаются трудно-