

# ОПЫТ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ, ПРОЛЕЧЕННЫХ МЕТОДОМ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Предложена индивидуальная регистрационная карта для клинического регистра пациентов с ишемическим инсультом, пролеченных методом системной тромболитической терапии. Установлены обязательный и дополнительный перечни регистрируемых переменных, а также определены критерии регистрации. Определена методика расчета показателей и представления данных. Выделен объем мероприятий по организационному обеспечению ведения клинического регистра системной тромболитической терапии. Получаемые данные могут быть прямо сопоставлены с результатами соответствующих клинических регистров из других стран и регионов.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, тромболитизис, регистр, индивидуальная регистрационная карта

**S. D. Kulesh**

## **EXPERIENCE OF ELABORATION OF THE CLINICAL REGISTER OF ISCHEMIC STROKE PATIENTS TREATED WITH INTRAVENOUS THROMBOLYSIS**

*The case record form for clinical register of ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis was created. Required and additional lists of registrable variables were established as well as criteria of registration. The methodology of indices computation and data presentation was assigned. The scope of measures on organizational support of intravenous thrombolysis clinical register management was allocated. Obtained data may be directly compared with corresponding results of clinical registers from other countries and regions.*

**Key words:** ischemic stroke, thrombolysis, register, case record form

Внутривенное введение алтеплазы (А) при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ) в первые 3 часа от начала симптомов в рандомизированных контролируемых испытаниях показало высокую эффективность [8, 15, 18, 20]. В клинической практике эффективность и безопасность методов лечения инсульта может отличаться от результатов, полученных в исследованиях [19]. С целью мониторинга результативности и установления возможных региональных особенностей использования сТЛТ применяют клинические регистры. Первоначально они были созданы в США и Канаде [7, 10, 17, 21]. После разрешения применения А для лечения ИИ в Европейском Союзе в 2002 году были созданы регистры SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis – International Stroke Thrombolysis Register, безопасное внедрение тромболитизиса – международный регистр тромболитизиса при инсульте) и SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis – Stroke-Monitoring Study, безопасное внедрение тромболитизиса – исследование по мониторингованию инсульта) [16]. В 2007 г. были опубликованы данные регист-

ра SITS-MOST по результатам лечения 6483 пациентов из 285 клинических центров 14 стран Европы, которые подтвердили эффективность и безопасность сТЛТ при ИИ в клинической практике, в том числе по данным клинических центров с малым опытом реперфузионной терапии (менее 5 процедур) до вхождения в регистр [19].

В последующем национальные и региональные регистры пациентов с ИИ, пролеченных методом сТЛТ, были созданы в странах с переходной экономикой. Вьетнамский регистр тромболитизиса позволил сравнить результаты лечения с использованием стандартной (0,9 мг/кг) и более низкой дозы А (0,62 мг/кг в среднем), которая была предложена ранее для лечения азиатских пациентов [14]. Была установлена бóльшая частота благоприятных исходов (0–1 баллов по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) [9] через 3 месяца) при меньшей частоте симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе пациентов с более низкой дозой А. Анализ данных Тайваньского регистра пациентов, пролеченных методом сТЛТ, позволил предположить, что стандартная доза А может не

быть оптимальной для лечения пациентов с ИИ данного региона в возрасте 70 и старше лет [13]. Китайский национальный регистр инсульта включает пациентов с инсультом из 132 городских больниц Китайской Народной Республики, в том числе пролеченных методом сТЛТ [22]. Сравнительное изучение временных интервалов сТЛТ («время инсульт–игла», «время дверь–игла», «время визуализация–игла») показало их существенное превышение аналогичных интервалов в странах с развитой экономикой, что определило одно из направлений повышения частоты применения реперфузионной терапии ИИ в Китае.

В Республике Беларусь сТЛТ при ИИ применяется с 2007 года [4], разработаны методические рекомендации по ее ис-

пользованию в повседневной клинической практике [1]. Целью настоящего исследования было разработать индивидуальную регистрационную карту (ИРК) и принципы организационного обеспечения клинического регистра пациентов с ИИ, пролеченных методом сТЛТ, для унификации регистрации результатов в различных клинических центрах в рамках проведения мультицентрового проспективного когортного исследования СТИН-БЕЛ (системный тромболитизис при ишемическом инсульте в Республике Беларусь).

### Материалы и методы

Проведен анализ опыта применения регистра сТЛТ в разных странах и регионах [7, 10, 17, 19, 21], имеющихся публикаций методологического характера [16], а также предложений по структуре регистра,

полученных в процессе личных консультаций с членами президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Россия) [3] и Экспертной группы по проблеме инсульта Европейской федерации неврологических обществ (EFNS Stroke Panel) [5]. В результате установлены обязательный и дополнительный перечни регистрируемых данных (показателей), а также определены критерии регистрации. Определена методика расчета показателей и представления данных. Выделен объем мероприятий по организационному обеспечению ведения клинического регистра сТЛТ.

### Результаты и обсуждение

Разработана ИРК пациента с ИИ, пролеченного методом сТЛТ (рис. 1). Раздел демографических данных ИРК содержит показатели, обеспечивающие идентификацию пациента и возможность проспективного наблюдения после выписки из стационара. В анамнестическом разделе данные об истории развития заболевания и истории жизни пациента вносятся в текстовом формате, а также кодируются в виде переменных. При этом включается информация об основных факторах риска (ФР), потенциально ассоциированных с неблагоприятным исходом заболевания [12].

Степень ограничения жизнедеятельности до инсульта оценивается с помощью мШР [9], согласно которой 0 баллов означает отсутствие функционального дефицита, 5 баллов соответствует тяжелому функциональному дефициту (большой нуждается в постороннем

## Системный Тромболитизис при ишемическом Инсульте в Республике БЕЛарусь (СТИН-БЕЛ) Индивидуальная регистрационная карта (CRF) № \_\_\_\_

Учреждение здравоохранения \_\_\_\_\_

### 1. Демографические данные

case-h	admiss	disch	family-name	first-name	patronymic	age	gender	birth
27471	23.01.07	30.01.07	Иванов	Иван	Иванович	63	1	01.07.43
№ мед. карты	дата поступлен.	дата выписки	фамилия	имя	отчество	возраст (полных лет)	пол 1 - муж 2 - жен	дата рожден.

Социальное положение \_\_\_\_\_

address	tel	carer	tel-carer
Исаковского 85-201	4396**	жена Зинаида Иосифовна	8029568***
Домашний адрес	контакт. телефон	лицо, осущ. уход (ЛОУ)	контакт. телефон ЛОУ

Поликлиника \_\_\_\_\_

### 2. Жалобы при поступлении:

#### 3. Анамнез

3а. Анамнез заболевания:

3б. Временные интервалы.

onset-day	onset-time	adm-time	CT-time	TLT-date	TLT-time	DN-time	SN-time
23.01.07	18:15	19:15	20:15	23.01.07	20:30	75	135
дата начала инсульта	время начала инсульта	время поступления	время получения результата. КТ/МРТ	дата начала ТЛТ	время начала ТЛТ	время дверь-игла	время инсульт → игла

3в. Анамнез жизни.

3г. Факторы риска.

b-mRS	AH	diabet	smoker	prestroke
1	1	1	11	2
шкала Рэнкина до инсульта 0-5 баллов	АГ 1 - да; 2 - нет; 9 - неизв.	диабет 1 - да; 2 - нет; 9 - неизв.	курение 10 - текущ. 11 - ранее; 2 - нет; 9 - неизвестно	инсульт в анамнезе 10 - в теч. 3 мес. 11 - > 3 мес. 2 - нет; 9 - неизвестно

AF	CHF	a-platelet	a-coag-iv/sc	a-coag-oral
2	2	2	2	2
мерцательная аритмия 1 - да; 2 - нет; 9 - неизв.	застойная сердечная недостаточность 1 - да; 2 - нет; 9 - неизв.	дезагреганты к моменту начала 1 - да; 2 - нет; 9 - неизв.	антикоагулянты в/в/п/к к моменту начала 1 - да; 2 - нет; 9 - неизв.	антикоагулянты пероральные к моменту начала 1 - да; 2 - нет; 9 - неизв.

Рис. 1. Индивидуальная регистрационная форма пациента с ишемическим инсультом, пролеченного методом системной тромболитической терапии

уходе). При этом оценивается совокупный функциональный дефицит (от всех имеющихся патологических состояний).

Артериальная гипертензия (АГ) регистрируется в качестве ФР, если у больного в медицинской документации (амбулаторная карта, выписки из историй болезни) имеется ранее установленный диагноз АГ (симптоматическая гипертензия), или АГ впервые диагностирована после поступления в стационар по поводу МИ согласно критериям ВОЗ – Международного общества гипертензии 1999 г. [23]. Сахарный диабет регистрируется как ФР при наличии диабета в анамнезе (по медицинской документации), или если заболевание впервые диагностировано после поступления в стационар согласно критериям ВОЗ 1999 г. [2]. Курение регистрируется как ФР, если пациент курил до инсульта не менее одной сигареты в день.

#### 4. Исходные данные пациента.

b-sBP	b-dBP	b-ECG	PTT	INR	fibr	DD
175	100	2	35,4	1,33	6,6	
систолическое АД перед ТЛТ	диастолическое АД перед ТЛТ	исходная ЭКГ 1-норма 2-незначит. отклонен. 3-мерц.ар. / 4-др.аритм. 5-блокады 6-О. инфаркт / 7-ишемия	АЧТВ	МНО	фибриноген	D-димеры

ЭКГ – текст заключения:

ABO	Rh	RBC	Hb	hemcrit	plat	WBC	ESR
1	1	3,58	133	51	186	6,9	8
группа крови 1-4	резус 0-минус 1-плюс	эритроциты	гемоглобин	гематокрит	тромбоциты	лейкоциты	СОЭ

protein	album	urea	creat	chol	LPHD	LPLD	k-atero	trigl
64		7,8	82					
общий белок	альбумин	мочевина	креатинин	общий холестерин	ЛПВП	ЛПНП	коэффиц. атерогенности	триглицериды

CRP	ASLO	lactate	glu	bilir	AlkPh	gamGT	ALAT	ASAT
			7,1	13,6			26,8	30,6
C-реакт. белок	анти-стрептолизин О	лактат	гликемия	билирубин	щелочная фосфатаза	гамма-глутамилтранспептидаза	АЛТ	АСТ

Ckinas	MB-Ckinas	trop-I	myogl	Ca	Na	K	Mg
				1,17	143	4,6	
креатинкиназа	креатинкиназа MB	тропонин I	миоглобин	кальций	натрий	калий	магний

#### 5. Результаты нейровизуализации.

b-image	24h-image	7d-image
4	4	4
вид исходного исследования 1-КТ 2-КТ+контраст 3-MPT 4-MPT+диффузия 5-MPT+контраст	вид исследования через 24 ч та же кодировка  9-исследование не проводилось 99-умер до 24 часов	вид исследования через 7 дней  9-исследование не проводилось 99-умер до 7 дней

5а. Исходное исследование (№ и текст заключения).

5б. Исследование через 24 часа (№ и текст заключения).

5в. Исследование через 7 дней (№ и текст заключения).

#### 6. Шкала инсульта NIH.

NIH-B	NIH-2h	NIH-24h	NIH-7d
10	10	5	2
шкала NIH до ТЛТ	шкала NIH через 2 ч от начала	шкала NIH через 24 ч от начала	шкала NIH через 7 суток

Рис. 1. Индивидуальная регистрационная форма пациента с ишемическим инсультом, пролеженного методом системной тромболитической терапии

Перенесенный мозговой инсульт регистрируют в качестве ФР, если имеются соответствующие документированные анамнестические сведения; не учитывают случаи перенесенного инсульта, выявленные при нейрорадиологическом исследовании, если они не сопровождались клинической симптоматикой и обращением за медицинской помощью. Мерцательная аритмия регистрируется как ФР, если при обследовании хотя бы в одном отведении ЭКГ имеются признаки постоянной или пароксизмальной фибрилляции предсердий. Застойная сердечная недостаточность регистрируется в качестве ФР, если у пациента имеются признаки хронической сердечной недостаточности II A стадии и выше. При регистрации перорального приема антиагрегантов в качестве ФР учитывают прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля или дипиридамо-

ла накануне ИИ. Парентеральный прием антикоагулянтов регистрируют в качестве ФР, если накануне ИИ пациенту назначался нефракционированный или низкомолекулярный гепарин подкожно или внутривенно. При регистрации перорального приема антикоагулянтов в качестве ФР учитывают прием варфарина или фенилина накануне ИИ.

Раздел исходных данных пациента включает информацию о систолическом и диастолическом артериальном давлении, результатах ЭКГ и лабораторных показателях перед началом введения А. К обязательным лабораторным показателям (согласно требованиям инструкции по применению и методических рекомендаций) относятся активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, количество тромбоцитов и уровень гликемии. Однако целесообразно использовать широкий дополнительный перечень регистрируемых показателей для возможного установления прогностических маркеров, поэтому в регистр введены пункты лабораторных данных, доступных в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь.

В разделе результатов нейровизуализации ИРК кодируется вид нейрорадиологического исследования до лечения, через 24 часа и 7 дней после введения А, и фиксируются его результаты; в последующем разделе – результаты оценки неврологического дефицита по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIH) [11] до лечения, через 2 часа,

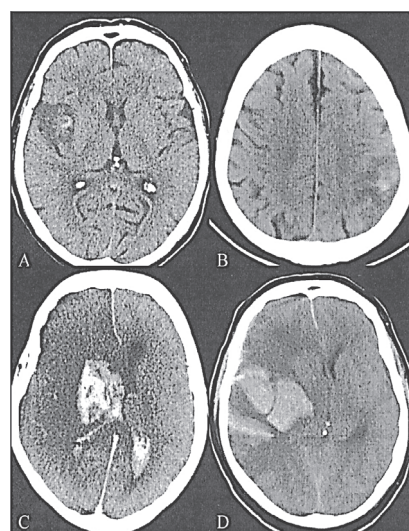
через 24 часа и 7 дней после введения А.

Раздел лечения включает данные о массе тела пациента и примененной дозе препарата, патогенетическом подтипе ИИ, общем исходе через 24 часа и 7 дней после введения А, наличии побочных эффектов и геморрагической трансформации инфаркта через 24 часа и 7 дней по классификации (рис. 2), применявшейся в исследовании ECASS II [6, 15].

В заключительных разделах ИРК содержатся данные об исходах заболевания через 3 месяца и 1 год (выживаемость, степень неврологического дефицита по шкале инсульта NIH и степень ограничения жизнедеятельности по мШР), а также данные по смертельным случаям о длительности выживания, дате и причине смерти.

При ведении регистра сТЛТ создается компьютерная база данных на основе стандартной программы (Access). Основным показателем эффективности сТЛТ при ИИ является сте-

пень ограничения жизнедеятельности пациента через 3 месяца от начала заболевания; устанавливается частота благоприятного исхода ИИ после сТЛТ (0–2 баллов по мШР). Одновременно оценивается 3-месячная летальность, а также частота симптомного внутримозгового кровоизлияния. При сравнительном ана-



**Рис. 2.** Подтипы геморрагической трансформации инфаркта мозга по С. Berger и соавт. [6].

А – геморрагический инфаркт 1 типа (небольшие петехии вдоль границ инфаркта); В – геморрагический инфаркт 2 типа (сливающиеся петехии внутри области инфаркта без эффекта объемного воздействия); С – паренхимная гематома 1 типа (гематома менее 30% зоны инфаркта с небольшим эффектом объемного воздействия); D – паренхимная гематома 2 типа (плотная гематома более 30% зоны инфаркта с существенным эффектом объемного воздействия, или любой геморрагический очаг вне зоны инфаркта).

## 7. Клинический диагноз (заключительный из медкарты):

### 8. Лечение.

weight	dose	24h-GO	ADR	ICD	7d-GO
105	90	2	2	163.5	1
вес в кг	доза в мг Актилизе	общий исход через 24ч 1-знач.улучш. 2-улучшение 3-без перемен 4-ухудшение 5-зн.ухудшение 6-смерть	Побочные эффекты 1-да 2-нет	МКБ/подтип I63.0-атеротр+ знач. стеноз I63.3-атеротр- другие I63.4-кардиоэмб. I63.5-лакунарный I63.8-др.определ. I63.9-множ. причины	общий исход через 7дн. 1-знач.улучш. 2-улучшение 3-без перемен 4-ухудшение 5-зн.ухудшение 6-смерть

HT-24h	HT-7d	SICH
Геморрагическая трансформация через 24 часа 0-нет 1-геморрагический инфаркт 1 типа 2-геморрагический инфаркт 2 типа 3-паренхимная гематома 1 типа 4-паренхимная гематома 2 типа 5-отдаленное кровоизлияние 1 типа 6-отдаленное кровоизлияние 2 типа	Геморрагическая трансформация через 7 дней кодировка та же  дополнительно 9-умер до 7 дней 99-КТ не проводилась	Симптомное внутримозговое кровоизлияние 0-нет 1-симптомное по SITS 2-любая трансформация в любые сроки

### 9. Исход через 3 месяца после инсульта

surv-3m	surv-time	NIH-3m	mRS-3m
1	999	15	5
3-месячная выживаемость 1-жив 2-умер	длительность выживаемости, дни 999-жив	шкала NIH через 3 месяца	шкала Рэнкина ч/з 3 мес. 0-5; 6-умер 7-жив, оценка неизвестна 8-данных нет

### 10. Исход через 1 год после инсульта

surv-12m	NIH-12m	mRS-12m	d-death	d-cause
1	14	5	999	999
выживаем. 12 месяцев 1-жив 2-умер	шкала NIH через 12 месяцев	шкала Рэнкина через 12 месяцев 0-5 6-умер 7-жив, оценка неизвестна 8-данных нет	дата смерти  999-жив	причина смерти 1-текущий инсульт 2-повторный инсульт 3-внутримозговое кр. 4-недиффер.инсульт 5-инфаркт миокарда 6-ТЭЛА 7-др. сосудистая причина 8-пневмония 9-другая причина 999-жив

**Рис. 1.** Индивидуальная регистрационная форма пациента с ишемическим инсультом, проле-

лизе результатов регистра необходимо рассчитывать медиану суммарного клинического балла по шкале NIH до лечения и ее динамику, временные промежутки «дверь–игла» и «инсульт–игла», средний возраст больных и степень ограничения жизнедеятельности (по мШР) до инсульта.

В рамках организационного обеспечения ведения регистра определяется республиканский координатор, который обеспечивает унифицированное заполнение базы данных, контролирует правильность представления сведений из отдельных клинических центров, а также организует проспективное наблюдение за пациентами через 3 и 12 месяцев после

проведения сТЛТ. Локальные координаторы обеспечивают выполнение в клинических центрах необходимого перечня исследований в установленные сроки, заполняют ИРК по каждому случаю сТЛТ и пересылают данные республиканскому координатору.

### **Выводы**

1. Разработана ИРК пациентов с ИИ, пролеченных методом сТЛТ, которая позволяет унифицировать регистрацию результатов реперфузионной терапии ИИ в различных клинических центрах, и может быть использована в условиях существующей системы оказания медицинской помощи в Республике Беларусь.

2. Предложенная ИРК и принципы организационного обеспечения регистра могут применяться при проведении мультицентрового проспективного когортного исследования СТИН-БЕЛ.

3. Получаемые данные могут быть прямо сопоставлены с результатами клинических регистров пациентов с ИИ, пролеченных методом сТЛТ, из других стран и регионов.

### **Литература**

1. Диагностика и лечение инсульта: рекомендации / РНПЦ неврологии и нейрохирургии; авт.-сост. С.А. Лихачев [и др.]. Минск, 2008. 70 с.

2. Критерии диагностики нарушений углеводного обмена: инструкция по применению / Е.А. Залуцкая [и др.]. Минск: МЗ РБ, 2002. 12 с.

3. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом [Электронный ресурс] / Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. Москва, 2011. Режим доступа: <http://www.nabi.ru>. –Дата доступа: 26.08.2011.

4. Первый опыт применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в остром периоде инфаркта мозга в Республике Беларусь / С.Д. Кулеш [и др.] // Медицинские новости. 2007. № 11. С. 104–107.

5. EFNS Scientist Panels // EFNS Directory 2004–2005 [Electronic resource] (5 MB). Vienna: European Federation of Neurological Societies, 2004. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

6. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue. Asymptomatic or symptomatic? / C. Berger [et al.] // Stroke. 2001. Vol. 32. P. 1330 – 1335.

7. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey / D. Tanne [et al.] // Neurology. 1999. Vol. 53. P. 424–427.

8. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute

Stroke Study (ECASS) / W. Hacke [et al.] // JAMA. 1995. Vol. 274. P. 1017–1025.

9. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients / J.C. van Swieten [et al.] // Stroke. 1988. Vol. 19. P. 604–607.

10. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000 / J.C. Grotta [et al.] // Arch. Neurol. – 2001. – Vol. 58. – P. 2009–2013.

11. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brodt [et al.] // Stroke. 1989. Vol. 20. P. 864–870.

12. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST) / N. Wahlgren [et al.] // Stroke. 2008. Vol. 39. P. 3316–3322.

13. Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Chinese patients: the Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke (TTT-AIS) study / A.C. Chao [et al.] // Stroke. 2010. Vol. 41. P. 885–890.

14. Patients with thrombolysed stroke in Vietnam have an excellent outcome: results from the Vietnam Thrombolysis Registry / T.H. Nguyen [et al.] // Eur. J. Neurol. 2010 Vol. 17. P. 1188–1192.

15. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) / W. Hacke [et al.] // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 1245–1251.

16. SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis – International Stroke Thrombolysis Register) – Mode of access: <http://www.acutestroke.org>. Date of access: 26.08.2011.

17. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study / M.D. Hill [et al.] // CMAJ. 2005. Vol. 172. P. 1307–1312.

18. Thrombolysis for acute ischemic stroke / J.M. Wardlaw [et al.] // Stroke. 2010. Vol. 41. P. 445–446.

19. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study / N. Wahlgren [et al.] // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 275–282.

20. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke / The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 1581–1587.

21. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience / I.L. Katzan [et al.] // JAMA. 2000. Vol. 283. P. 1151–1158.

22. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR) / Y. Wang [et al.] // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 1658–1664.

23. 1999 WHO – ISH guidelines for the management of hypertension / J. Hypertension. 1999. Vol. 17. P. 151–183.

Поступила 01.09.2011 г.